



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: Inmunología de la enfermedad celíaca

Autor: Irene García Bartolomé

Fecha: Julio 2020

Tutor: Marta Rodero Martínez

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave	3
2. Introducción	3
3. Objetivos	4
4. Material y métodos	4
5. Resultados y discusión	4
5.1. La autoinmunidad	4
5.1.1. Los linfocitos T	5
5.1.2. Los linfocitos B	6
5.2. Respuesta inmune innata frente al gluten	7
5.3. Respuesta inmune adaptativa frente al gluten	7
5.4. Factores determinantes de la enfermedad celíaca	9
5.5. Sintomatología de la enfermedad celíaca	10
5.6. Diagnóstico de la enfermedad celíaca	12
5.6.1. Estudio serológico	12
5.6.2. Biopsia del intestino delgado	13
5.6.3. Estudio genético	14
5.6.4. Diagnóstico en pacientes con dieta libre de gluten	14
5.6.5. Algoritmo del diagnóstico en pacientes con ingesta de gluten	15
5.7. Tratamiento de la enfermedad celíaca	15
6. Conclusiones	17
7. Bibliografía	18

1. Resumen y palabras clave

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmunitaria desencadenada tras la ingesta de gluten en pacientes con una predisposición genética. En consecuencia se va a producir en el una respuesta inmunitaria tanto innata y como adaptativa en el organismo frente a los péptidos tóxicos presentes en el gluten y antígenos propios, provocando la destrucción de la mucosa intestinal y la activación de la respuesta inflamatoria. La sintomatología se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones clínicas y patologías asociadas, pudiéndose considerar en el presente como una enfermedad multisistémica manifestándose en cualquier etapa de la vida del paciente. Su diagnóstico se basa en pruebas serológicas, estudio histológico (biopsia) y el estudio genético. Actualmente el tratamiento de elección consiste en la eliminación completa y permanente del gluten en la dieta.

Palabras clave: “enfermedad celíaca”, “gluten”, “autoinmunidad”, “linfocitos T Y B”, “serología”.

2. Introducción

“La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune generada tras la ingesta de gluten que afecta principalmente a la mucosa del intestino delgado de niños y adultos genéticamente predispuestos” (1).” Dicha patología también es conocida como esprúe celíaco, enteropatía sensible al gluten o esprúe no tropical “(2).

El gluten es la principal proteína de almacenamiento presente en el trigo, cebada, centeno y avena, así como en sus híbridos y derivados. Tiene un aspecto gomoso una vez se ha eliminado todo el almidón y confiere unas buenas características organolépticas aportando elasticidad y esponjosidad a la masa, en especial a los panes; por este motivo es un ingrediente ampliamente utilizado en la industria alimentaria. Los principales componentes de la proteína del gluten son la prolamina y la glutelina, siendo diferentes en cada tipo de cereal. La prolamina, fracción soluble en alcohol y más tóxica del gluten se denomina gliadina, secalina, hordeína y avenina según se obtenga del trigo, centeno, cebada o avena respectivamente (3).

Las primeras alusiones a esta enfermedad se dan en el siglo II a.c donde un médico romano describió la “afectación celíaca” como aquellos que sufren del intestino. No obstante hasta el siglo XIX en 1888 no se describe de manera clínica la enfermedad, el primer autor en hacerlo fue Samuel Glee. Posteriormente en el siglo XX el doctor holandés Dicke demostró la relación de trigo, centeno y avena con las manifestaciones de los síntomas de la enfermedad, por eso estimo como tratamiento la eliminación completa de la ingesta de estas harinas sustituyéndolas por otras como el maíz y el arroz (4,5).

Actualmente la enfermedad celíaca es considerada como una enfermedad bastante común, principalmente en Europa, comenzando hacerse cada vez más popular desde hace dos décadas y afectando hoy por hoy aproximadamente a un 2% de la población, con una tendencia al alza. Presenta una distribución bastante homogénea, está presente en personas de todas partes del mundo debido a la “Westernization” de la dieta. Un ejemplo es Asia, que ha aumentado en gran medida su consumo de trigo sustituyendo a su carbohidrato tradicional, el arroz. Debido

a estos hábitos alimenticios junto con la mejora en los métodos de diagnóstico la prevalencia de la enfermedad está en aumento tanto en Asia como en otras partes del mundo (3,6).

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre la enfermedad celíaca y su proceso inmunológico. Mediante una elección minuciosa, de artículos recientes y renovados, para ofrecer una información veraz y actualizada de los distintos aspectos de esta patología y su respuesta inmunitaria en nuestro organismo. Así como el estudio de su diagnóstico, tratamiento y sus nuevos avances.

4. Material y métodos

Para la realización de este trabajo bibliográfico, se ha procedido a la consulta de numerosos materiales científicos tales como artículos, guías de protocolos, libros de inmunología etc. La base de datos utilizada es mayoritariamente electrónica en PUBMED, Google Scholar, Medline, Scielo, la página web de la FACE y bibliotecas virtuales, entre otras. No se ha valorado artículos en otros idiomas que no sean el español y el inglés.

5. Resultados y discusión

5.1. La autoinmunidad

La autoinmunidad es una respuesta inmunitaria adaptativa inapropiada y específica frente a un antígeno propio, produciéndose por ello una pérdida de la autotolerancia. Muchos de los linfocitos T y B (LT y LB) son capaces de escaparse de los complejos mecanismos de selección positiva y negativa durante su desarrollo, quedando en nuestro cuerpo un gran número de linfocitos potencialmente autorreactivos (7,9).

El mayor inconveniente de estas enfermedades es su cronicidad, es decir, son persistentes durante toda nuestra vida y en la mayoría de ellas se ha observado una importante predisposición genética, como ocurre en la EC.

Las enfermedades autoinmunes se pueden clasificar en dos grupos:

- Enfermedades autoinmunes órgano específicas: los linfocitos T autoreactivos se dirigen hacia órganos o tipos celulares concretos. Ejemplos: enfermedad celíaca, tiroiditis de Hashimoto etc (10).
- Enfermedades autoinmunes sistémicas: son más graves, existen lesiones generalizadas, no sobre un órgano determinado puesto que el autoantígeno está ampliamente distribuido. Ejemplos: lupus eritematoso, artritis reumatoide etc (10).

Para dar origen a estas patologías autoinmunes deben confluir entre sí múltiples factores. Entre estos elementos podemos incluir:

- Factores genéticos: polimorfismos en los alelos de genes HLA encargados de codificar proteínas que intervienen de manera negativa al funcionamiento de la tolerancia, facilitando el desarrollo de la autoinmunidad. La enfermedad celíaca ha sido relacionada en concreto con los alelos DQ2 y DQ8. Los polimorfismos en genes reguladores del receptor proteico CTLA-4 se asocian al proceso de activación de los LT al ejercer una estimulación negativa

por unirse a moléculas coestimuladoras, impidiendo de esta forma la progresión de la maduración de esos linfocitos. Por otra parte podría deberse a diversas mutaciones; la mutación en el gen aire, necesario para la presentación de antígenos propios, en el Fas/FasL (su unión da lugar a la apoptosis de la célula) y en el gen FoxP3, factor de transcripción que controla el desarrollo y función de células reguladoras (8,9,10,11).

- Factores hormonales: la prevalencia de enfermedades autoinmunes es mayor en mujeres que en hombres, como consecuencia de los estrógenos que estimulan el sistema inmunológico (10).
- Sistema inmunitario: fallos a nivel de la citoquina IL-2 o su receptor suprimiendo la activación de los LT reguladores o bien la deficiencia del marcador CD25.
- Factores ambientales: el mimetismo molecular, antígenos crípticos (péptidos propios ocultos, que se vuelven visibles provocando una respuesta autoinmune), activación por espectador “innocent bystander”, activación de LT autorreactivos debido a las citoquinas liberadas por células presentadoras de antígenos como consecuencia de una infección (8,9).

Las enfermedades autoinmunes están altamente relacionadas con errores en el proceso de maduración de los linfocitos, grupo de células pertenecientes al sistema inmunitario y efectoras de la respuesta inmunitaria.

“Los linfocitos los podemos dividir en tres grupos funcionales diferentes: los linfocitos T (LT) que participan en la inmunidad adquirida de tipo celular, los linfocitos B (LB) que participan en la inmunidad adquirida de tipo humoral y las células NK (“Natural Killer”) que participan en la inmunidad natural o innata” (1).

“Tanto los linfocitos B como los T se originan a partir de las células troncales hematopoyéticas pero su maduración tienen lugar en órganos linfoides primarios diferentes, los LB maduran en la médula ósea y en el bazo y los LT en el timo”(1).

5.1.1. Los linfocitos T

Los linfocitos T más comunes son los LT $\alpha\beta$ que a su vez se dividen en tres poblaciones:

- Los linfocitos T cooperadores (TH): son los encargados de inducir las respuestas inmunitarias, TH1, TH2 y TH17 dependiendo del perfil de citoquinas que secretan.
- Los linfocitos T reguladores (Tregs): se encargan de la regulación de las respuestas inmunitarias.
- Linfocitos T citotóxicos: expresan el correceptor CD8 y reconocen péptidos unidos al CMH de clase I.

Los linfocitos T se desarrollan en la médula ósea y maduran en el timo. La primera fase de su maduración es la migración al timo y el desarrollo de las moléculas que les aseguran la funcionalidad, el CD44 y el CD25, a estos linfocitos se les denomina dobles negativos. A continuación tendrá lugar la formación del TCR, receptor variable cuya función es reconocer al antígeno. Este receptor se divide en dos subunidades:

- Un heterodímero, el más típico el $\alpha\beta$: constituido por una cadena ácida (α) y otra neutra o básica (β), unidas entre ellas mediante enlaces disulfuro. Cada cadena polipeptídica presenta una región variable ($V\alpha$ y $V\beta$) y una región constante ($C\alpha$ y $C\beta$) unidas a la membrana por un dominio transmembranario con una cola citoplasmática muy larga, motivo por el cual es necesario el complejo accesorio CD3 (13).

- Complejo CD3 asociado de manera no covalente al heterodímero gracias a que los aminoácidos con carga negativa de la región transmembrana del CD3 neutralizan las cargas positivas de las cadenas del heterodímero, proporcionando la estabilidad necesaria al TCR y la transducción de señales de activación cuando ocurre la unión TCR-antígeno (13).

Una vez desarrollado el TCR, se coexpresan los marcadores CD4 y CD8, pasando a denominarse linfocitos doble positivos y continúan con su maduración. En la corteza del timo ocurre la selección positiva de los linfocitos, solo seguirán el proceso de maduración los linfocitos que presenten un TCR con una afinidad intermedia hacia las moléculas del CMH propias; para ello se les presentan péptidos propios. Si por el contrario se produce una unión fuerte el linfocito entrará en apoptosis. Los LT que han conseguido sobrevivir a esta primera selección, continúan su maduración y sufren una segunda. Una selección positiva en la médula del timo, en este caso, asegurándonos que solamente los LT que no reconocen antígenos propios se conviertan en LT maduros y puedan abandonar el timo en dirección a los órganos linfoides secundarios a ejercer sus acciones (14).

5.1.2. Los linfocitos B

Los linfocitos B pueden presentar inmunoglobulinas de superficie, las cuales se asocian a otras moléculas accesorias necesarias para la formación completa del BCR. Estas estructuras son CD79a (Ig α) y la CD79b (Ig β).

El desarrollo de los LB tiene lugar en la médula ósea. Primero expresan el CD19 y posteriormente tiene lugar la formación del BCR.

El BCR es un complejo glicoprotéico constituido por dos subunidades unidas de manera no covalente que permiten la interacción del BCR con el antígeno y la activación de la cascada de señales (13).

- La primera subunidad es una inmunoglobulina de membrana, formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, unidas entre sí por puentes disulfuro. Se encarga de unirse específicamente al antígeno, pero carece de función efectora, debido al pequeño tamaño de las colas citoplasmáticas que impide la llegada de la señal de activación al núcleo.
- La segunda subunidad está integrada por dos cadenas de Ig α y dos cadenas de Ig β , ambas con un papel fundamental en la transducción de señales de activación para los linfocitos una vez que se han unido al antígeno.

La maduración de los LB consta de tres fases. La primera de ellas es la formación del BCR con las cadenas definitivas y la expresión del complemento accesorio denominándose LB inmaduro. La segunda fase es la tolerancia central o selección negativa, donde se les presenta antígenos propios; las células B que no interaccionen con estos antígenos permanecerán en el proceso de maduración llegando a la última fase, la tolerancia periférica. En esta etapa las células B inmaduras salen de la médula ósea y se dirigen a órganos linfoides secundarios exponiéndose a nuevos antígenos propios que se encuentran en el bazo sucediendo de nuevo una selección negativa, solo terminan la maduración convirtiéndose finalmente en LB maduros vírgenes aquellos que no han presentado interacción con los antígenos propios presentados (13,14,15).

5.2. Respuesta inmune innata frente al gluten

La enfermedad celíaca es de origen autoinmune y envuelve tanto a la respuesta innata como a la respuesta adaptativa de nuestro organismo, frente a una fracción peptídica rica en glutamina y prolina que contiene el gluten denominada gliadina (6). Estos péptidos tóxicos de difícil digestión, resistentes a la proteólisis serán los que al atravesar la barrera epitelial producirán la inmunopatología característica de la enfermedad, concluyendo con las afectaciones digestivas y extra-digestivas típicas de la celiaquía.

Tras la ingesta de gluten y su posterior disociación por acción de las proteasas en gliadina, fracción proteica que contiene péptidos tóxicos (p31-49 y p31-43) se desencadena en primer lugar una respuesta inmunológica inmediata rápida e inespecífica no relacionada con los linfocitos T sobre el epitelio intestinal (17,18,19). Esta respuesta innata se desarrolla principalmente a través de dos mecanismos de acción.

El primero de ellos regulado por la liberación de la interleucina IL-15. Esta citoquina en los enterocitos y lámina propia, posee un papel importante para la activación y proliferación de los linfocitos intraepiteliales (LIE) responsables de la vigilancia inmunológica a nivel del epitelio intestinal, en concreto se induce a los LIE T CD8+ que expresan receptores de tipo NKG2D y CD94-NKG2A, cuyos ligandos son las moléculas de estrés MICA/B y HLA-E respectivamente, expresadas en los enterocitos (3,18,19,20).

Por otra parte, la IL-15 favorece la activación de las cascadas de señalización intracelular de perforinas/granzimas y de Fas/FasL, ambas contribuyen a desencadenar la inflamación y citotoxicidad sobre los enterocitos, por provocar su apoptosis. Además esta interleucina, ocasiona un estrés oxidativo mediado por la presencia de especies reactivas de oxígeno (óxido nítrico), gracias a la mayor formación del enzima Óxido Nítrico Sintasa inducible (iNOS) y que implica a su vez la expresión en estas células de ligandos como MICA (18,19).

En definitiva, la IL-15 actúa como mediador de la respuesta innata y la lesión epitelial, además de promover la supervivencia de los linfocitos T específicos y el mantenimiento de la respuesta inflamatoria.

Su segundo mecanismo de acción es la afectación directa de la gliadina sobre los enterocitos, aumentando su permeabilidad, favoreciendo el paso del gluten a la lámina propia de la mucosa y rompiendo las microvellosidades. Las uniones tight-junctions (TJ) son las encargadas de mantener la continuidad de las células epiteliales del intestino y regular la permeabilidad intestinal. Los péptidos tóxicos de la gliadina llegan a la membrana apical de los enterocitos, que expresan los receptores de quimioquina (CXCR3) capaces de reconocer estos fragmentos e inducir la liberación de zonulina, proteína que emite señales intercelulares para la apertura de estas uniones TJ, con el consecuente aumento de la permeabilidad intestinal y producción de citoquinas inflamatorias (6,18,21).

Como resultado obtendremos un epitelio intestinal sin uniones y por lo tanto totalmente permeable y una mucosa intestinal aplanada y sin microvellosidades.

5.3. Respuesta inmune adaptativa frente al gluten

Una vez que en la mucosa intestinal se han producido las roturas de las uniones entre los enterocitos causadas por la actuación de la respuesta innata, los péptidos procedentes de la gliadina son capaces de atravesarla con una mayor facilidad alcanzando la lámina propia. El

péptido 33-MER, es el más tóxico de la α -gliadina, posee una composición rica en glutamina y tras atravesar el epitelio intestinal se convierte en el sustrato principal de la transglutaminasa intestinal (TG2), enzima de amplia distribución en todo el organismo encargada de la desaminación peptídica.

Esta enzima sustituye los residuos de glutamina por otros de ácido glutámico confiriendo al péptido una carga negativa y convirtiéndolo de esta manera en un péptido muy inmunogénico, con una elevada afinidad por las proteínas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 que están constituidas por fracciones de aminoácidos básicos. Estas proteínas son las encargadas de presentar los péptidos a los linfocitos específicos TCD4+ de la lámina propia (18,22,23).

De la presentación del antígeno (péptido α -gliadina) a los LT se encarga en un 80% de los casos las células dendríticas y en un 20% los macrófagos. Estas células presentan la unión entre los antígenos y las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 a los LT. Tras la interacción tiene lugar una respuesta inmunológica con un predominio de liberación de citocinas de perfil Th, principalmente IFN- γ y otras citocinas proinflamatorias (TNF α , IL18, IL-21...) a su vez que produce un descenso de citocinas reguladoras con una función antiinflamatoria (IL-10, TGF β) (18,22).

Este perfil tipo proinflamatorio es muy característico de esta patología al no secretarse la IL-12 citocina típica del perfil Th1y en su lugar se expresan la TNF α y la IL-18 con funciones similares que implican una degradación de la matriz extracelular de la lamina propia y una transformación de la mucosa. Una diferencia entre la IL-12 y la IL-18 es que esta última no ejerce su acción sobre células vírgenes, solo sobre células de memoria y células efectoras potenciando la expresión de IFN γ (18,22).

El TNF liberado provoca en los fibroblastos intestinales la secreción de diferentes tipos de metaloproteasas de matriz (MMP). La MMP-3 origina la degradación de componentes sin colágeno de la matriz mientras que la MMP-1 provoca la degradación de fibras de colágeno contribuyendo con ello a la transformación de la mucosa intestinal y aplanamiento de las vellosidades intestinales (18, 22,24).

Dentro de la respuesta adaptativa también se debe tener en cuenta la respuesta humoral (Th2) que provoca la producción de anticuerpos de clase IgA, IgG e IgM frente a moléculas propias del tejido conectivo del intestino (autoanticuerpos) y frente a extrañas como la gliadina.

Estos autoanticuerpos reconocen moléculas propias presentes en la matriz celular, de origen fibroblástico, como son los anticuerpos anti-reticulina, los anticuerpos anti-endomisio y anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TGt2), marcador esencial como diagnóstico en esta enfermedad (18,23).

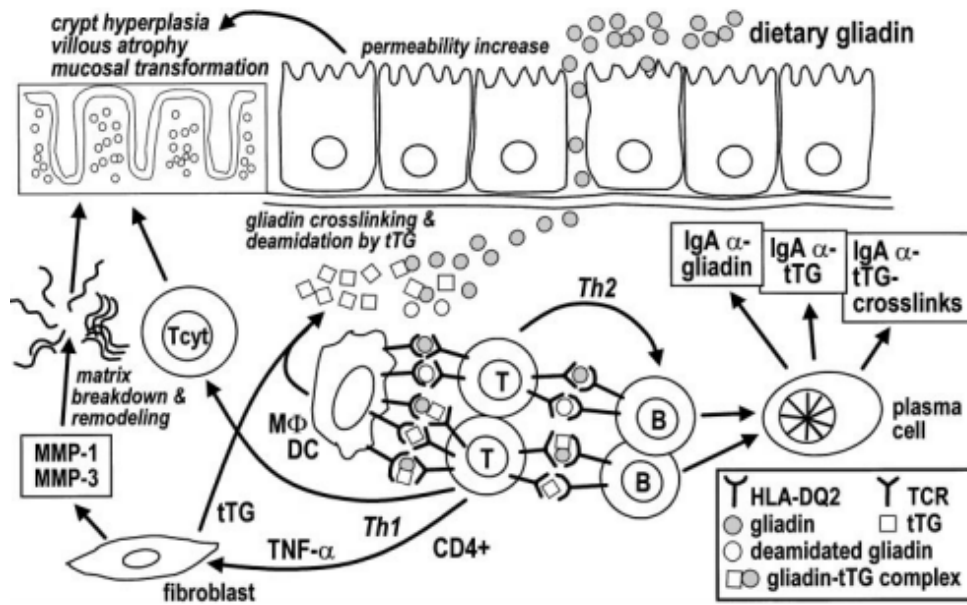


Imagen 1: respuesta inmune innata y adaptativa frente al gluten que tiene lugar en las células epiteliales del intestino. Obtenida de Schuppan D. (2000)

5.4. Factores determinantes de la enfermedad celíaca

El condicionante genético juega un papel fundamental en el desarrollo de esta enfermedad, puesto que gran parte de los pacientes presentan principalmente uno de estos dos halotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y la ausencia de los mismo tiene un valor predictivo negativo del 99% de la enfermedad, también hay otros genes no HLA que fomentan el desarrollo de la enfermedad celíaca (25).

Los familiares de primer grado pertenecen a un grupo de mayor riesgo, sobre todo entre hermanos y cuando hay más de un familiar afectado, estos familiares presentan alrededor de un 16% más de probabilidades del desarrollo de la enfermedad celíaca, al igual que los familiares de segundo grado que también se encuentran con una mayor predisposición (26,27).

Los factores ambientales también están implicados en la patogénesis de la EC, los más importantes son la lactancia materna, la dieta en lactantes, la microbiota intestinal y las infecciones.

Las infecciones en el tracto gastrointestinal (originadas por rotavirus o *Candida albicans*) son un factor de riesgo para la EC, al provocar una mayor permeabilidad en los enterocitos, facilitando así la entrada de los péptido tóxicos del gluten y como consecuencia el desencadenamiento de las respuestas inmunológicas. La presencia de una microbiota intestinal alterada, con una mayor proporción de *Bacteroides* spp. y déficit de *Bifidobacterium* sp. también se vincula con el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado la lactancia materna y la introducción del gluten en la alimentación entre los 4 o 6 meses de edad son un factor de protección que evitan la aparición de la enfermedad (25, 28,29,30).

5.5. Sintomatología de la enfermedad celíaca

La sintomatología de la EC se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones clínicas y patologías asociadas, llegándose a considerar en el presente como una enfermedad multisistémica y con la capacidad de manifestarse a cualquier edad.

Actualmente podemos diferenciar sus manifestaciones clínicas en dos categorías. Aquella con síntomas digestivos, los más habituales son la diarrea, la esteatorrea, el dolor e hinchazón abdominal, las dispepsias, los cambios intestinales dando lugar al estreñimiento, entre muchos otros. Por otro lado los síntomas extra-digestivos, mayoritariamente derivados de una mala absorción de micronutrientes esenciales para nuestro organismo o bien por otras enfermedades autoinmunes relacionadas o no con la celiaquía, destacando entre estos síntomas la pérdida de crecimiento, anemia ferropénica, osteopenia y osteoporosis y manifestaciones psiquiátricas como el autismo o el insomnio (3,25,31).

Su forma de presentación depende en gran medida de la etapa de vida del paciente observándose diferente sintomatología entre personas en edad adulta, adolescentes y niños. De manera más habitual, los síntomas y signos digestivos aparecen en pacientes pediátricos y los extra-digestivos en adultos. En la tabla 1 podemos ver las diferencias de síntomas según las edades. Hay que tener en cuenta que también se puede presentar la enfermedad de manera asintomática.

Según el artículo publicado en 2012 “The Oslo definitions for coeliac disease and related terms “ la enfermedad celíaca se clasifica en diversos subtipos según su punto de vista clínico.

1. Forma sintomática: es la forma clásica y se acompaña de síntomas y signos gastrointestinales debidos a una mala absorción de nutrientes, dando lugar a diarreas, pérdida de peso o falta de crecimiento muy habitual en pediatría o bien exteriorizada de forma no clásica, con síntomas y signos no causados por una mala absorción, con un predominio de manifestaciones extra-digestivas frente a las digestivas que son intermitentes, más frecuente en la edad adulta. Todos estos pacientes muestran una serología positiva, con atrofia vellositaria y una prueba genética positiva (1,32,34).
2. Forma potencial: mucosa normal del intestino delgado, sin una biopsia compatible con la EC, pero con predisposición genética al presentar el marcador HLA DQ2/8. Puede llegar a darse o no la enfermedad y ser asintomática o no (1,32,34).
3. Forma subclínica: no presenta síntomas ni signos que evidencien una patología celíaca (asintomático), no se puede diagnosticar mediante una sospecha clínica, pero sí presenta afectación en la mucosa, prueba genética y serología positivas (1,32,34).
4. EC refractaria: síntomas y signos digestivos persistentes y recurrentes tras un tratamiento de dieta estricta libre de gluten de un año, asociado a una atrofia vellositaria (1,32).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN EDAD DE PRESENTACIÓN		
NIÑOS	ADOLESCENTES	ADULTOS
SÍNTOMAS		
Diarrea	Frecuentemente asintomáticos	Dispepsia
Anorexia	Dolor abdominal	Diarrea crónica
Vómitos	Cefalea	Dolor abdominal
Dolor abdominal	Irregularidades menstruales	Síndrome intestino irritable
Irritabilidad y apatía	Artralgias	Dolores óseos y articulaciones
Introversión y tristeza	Hábito intestinal irregular, estreñimiento	Infertilidad y abortos
		Parestesias , tetania
		Ansiedad, depresión,epilepsia
SIGNOS		
Malnutrición	Aftas orales	Malnutrición
Distensión abdominal	Distensión abdominal	Edemas periféricos
Hipotrofia muscular	Debilidad muscular	Neuropatía periférica
Retraso crecimiento	Artritis , osteopenia	Miopatía proximal
Anemia ferropénica	Anemia deficit hierro	Anemia ferropénica
	Queratosis folicular	Hipertransaminemia

Tabla 1: Síntomas y signos de la enfermedad celíaca según la edad de presentación. Obtenida de Allué IP. (2015)

Muchos estudios estiman que hay pacientes que son grupos de riesgo con una mayor prevalencia para esta enfermedad, bien por ser familiares de primer grado o por presentar alguna otra enfermedad asociada, estas enfermedades las observamos en la tabla 2 (33).

ENFERMEDADES MÁS FRECUENTES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD CELÍACA	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	OTRAS ENFERMEDADES
Diabetes tipo 1	Síndrome de Down
Tiroiditis autoinmune	Síndrome de Turner
Nefropatía por IgA	Síndrome de Willians
Hepatitis crónica autoinmune	
Artritis crónica juvenil	
Déficit selectivo de IgA	

Tabla 2: enfermedades más frecuentes asociadas a la enfermedad celíaca. Tomada de: Rodrigo G, Infanta GH, Riechmann ER. (2012).

5.6. Diagnóstico de la enfermedad celíaca

El diagnóstico de la EC se encuentra establecido según un protocolo de 2012 por los miembros de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y revisado en 2019 con nuevas directrices (35,36).

En ellos se establecen los métodos principales utilizados para desestimar si una persona presenta la EC o es candidata a ello. Son cuatro: la sospecha clínica, pruebas serológicas, estudio histológico (biopsia) y un estudio genético. Todo ello necesario para la confirmación del diagnóstico a excepción de la biopsia intestinal en niños que cumplan una serie de requisitos según lo acordado en la revisión de 2019 que se comentará posteriormente.

5.6.1. Estudio serológico

Es uno de los principales métodos de diagnóstico de esta enfermedad. Previamente y durante la realización de estas pruebas el paciente debe llevar una dieta normal con ingesta de gluten para evitar un descenso del nivel de anticuerpos. La detección de los anticuerpos antigliadina es la prueba serológica más recomendada para el seguimiento de la enfermedad y los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de clase IgA son los marcadores de elección para las pruebas serológicas de detección, pero no pueden utilizarse como único criterio de diagnóstico (31).

- Anticuerpos anti-gliadina:

Son anticuerpos (IgA e IgG) dirigidos frente a antígenos presentes en la α -gliadina y se detectan mediante técnicas de ELISA. Se estudian tanto los anticuerpos de clase IgA como los de IgG pero por lo general se trata de pruebas con poca sensibilidad y poca especificidad por lo que su uso se recomienda para el control del seguimiento en la dieta ausente en gluten (16,31).

También se detectan por ELISA la presencia de anticuerpos antipeptidos desaminados de gliadina (IgA e IgG). Los de clase IgG presentan una elevada especificidad diagnóstica y se utilizan en el diagnóstico de niños entre 2-3 años (16, 31,36).

- Anticuerpos anti-endomisio:

Son detectados mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta en el tejido amorfo que rodea las fibras musculares lisas donde los anticuerpos anti-endomisio IgA séricos del paciente se fijan a la mucosae del esófago de mono o de cordón umbilical. Su presencia guarda una estrecha relación con las lesiones en la mucosa intestinal y su especificidad y sensibilidad es alta, cerca del 90%. A pesar de estos buenos datos, se trata de una técnica compleja y de precio elevado por lo que ha sido reemplazada por la detección de anticuerpos anti-transglutaminasa (16,31,36).

- Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular:

La detección de los anticuerpos IgA frente a la enzima tisular transglutaminasa 2 (TG2) se realiza por ELISA y presenta una elevada sensibilidad y especificidad. En pacientes con déficit de IgA, el seguimiento se realizará mediante los de clase IgG.

Se han desarrollado tests inmunocromatográficos de lectura rápida basados en la detección mediante dot blot de los isotipos IgA e IgG anti-TG2 al mismo tiempo, para obviar el problema de los pacientes con déficit selectivo de IgA. Si se obtiene un resultado positivo en este test, siempre debe ser confirmado mediante un diagnóstico serológico (16, 31,36).

- Anticuerpos anti-actina:

La actina del citoesqueleto epitelial intestinal está implicada en el mantenimiento de la permeabilidad paracelular de macromoléculas, por lo que la aparición de anticuerpos anti-actina se relaciona con un aumento de la permeabilidad intestinal de la gliadina. Estos anticuerpos están presentes en el 84% de los pacientes celíacos y su determinación tiene un valor predictivo positivo del 98% (16).

5.6.2. Biopsia del intestino delgado

La biopsia del intestino delgado es una prueba de gran importancia a la hora de establecer un claro diagnóstico. Se realiza de manera obligatoria a los adultos y según la revisión del protocolo en 2019, se acuerda la omisión de las biopsias intestinales en niños y adolescentes con una sintomatología clara, con niveles de anticuerpos anti-TGA2 diez veces mayor al valor de referencia, analizados en dos periodos de tiempo y verificado por anticuerpos anti-endomysio y presencia de HLA DQ2 y/o HLA DQ8. En todos los demás casos la biopsia es obligatoria para evitar errores de diagnóstico (35,36).

La biopsia se realizará mediante una endoscopia de múltiples fragmentos la mucosa duodeno-yeyunal, previamente a la retirada del gluten de la dieta, si el paciente ya sigue una dieta libre de gluten, debe volver a reintroducirse (25,41).

Esta endoscopia permite contemplar directamente los cambios macroscópicos que sufre la mucosa como consecuencia de la respuesta inmunitaria que se manifiesta en una atrofia vellositaria. Se recomienda la toma de 1 o 2 muestras en el bulbo y mínimo 4 del duodeno post-bulbar (36,40).

Los daños producidos sobre la mucosa a causa de la ingesta de gluten según los criterios Marsh junto con su modificación posterior por Oberhuber se clasifican en:

- Tipo 0, pre-infiltrativa: biopsia del intestino delgado de aspecto normal, con aumento de LT.
- Tipo 1, infiltrativa: aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE).
- Tipo 2, infiltrativa-hiperplásica: hiperplasia de las criptas, aumento de la profundidad de las criptas sin reducción de la altura de las vellosidades, junto con un aumento de los LIE.
- Tipo 3, atrofia vellositaria: aumento del número de LIE, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades. La atrofia puede ser tipo A, aplanamiento leve velloso, tipo B, aplanamiento velloso marcado o tipo C, mucosa completamente plana, característica de la EC clásica.
- Tipo 4, lesión hipoplásica: incluye atrofia total con hipoplasia de las criptas.

La clasificación Marsh puede presentar distintas discrepancias por los expertos, al tratarse de una interpretación histológica subjetiva se debe garantizar una cantidad, calidad y manipulación de las muestras correctas adecuadas. Si al analizar la biopsia el intestino presenta una clasificación Marsh 2-3 junto con una prueba serológica positiva, podemos concluir que nos encontramos ante un paciente celíaco (35,38).

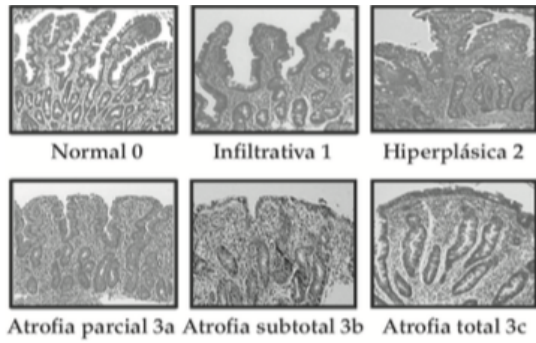


Imagen 2 tipos de lesión de las vellosidades del intestino delgado según Marsh modificada. Tomada de : Allué IP (2015).

5.6.3. Estudio genético

Los estudios genéticos buscan marcadores HLA DQ2 o HLA DQ8, común en la mayor parte de enfermos celíacos. No tienen gran utilidad en el diagnóstico habitual, no obstante, nos ayuda a descartar la enfermedad en casos con biopsia intestinal no concluyente o en aquellos que ya han eliminado la ingesta de gluten y la serología da negativa (37).

La prueba genética, tiene un valor predictivo negativo muy alto, es decir, el resultado negativo permite excluir con gran certeza (del 99%) la patología (16).

En la siguiente tabla (tabla 3) se muestra la relación entre el diagnóstico según el resultado de sus pruebas y la forma de presentación de la enfermedad.

CLÁSICA	NO CLÁSICA	SUBCLÍNICA	POTENCIAL
Síntomas digestivo	Clínica digestiva y extra-digestiva	Asintomática	Asintomática
HLA DQ2/8 +	HLA DQ2/8 +	HLA DQ2/8 +	HLA DQ2/8 +
Serología +	Serología +	Serología +	Serología -
Biopsia +	Biopsia +	Biopsia +	Biopsia normal

Tabla 3: relación entre el diagnóstico y la forma de presentación, adaptada de Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, (2014)

5.6.4. Diagnóstico en pacientes con dieta libre de gluten

Muchos de los pacientes, deciden comenzar ellos mismo una dieta sin gluten a la espera de mejorar su salud, dificultando con ello el diagnóstico de la enfermedad.

Si llevan sin ingesta de gluten menos de un mes, se puede proceder a un estudio serológico y si es negativo y la prueba genética también lo es se descarta la enfermedad, si por el contrario la prueba genética para los marcadores típicos es positiva, debe reintroducirse la ingesta de gluten por unos dos meses (3g diarios) para volver hacer el estudio serológico y si es preciso una biopsia (37).

5.6.5. Algoritmo del diagnóstico en pacientes con ingesta de gluten

El algoritmo de actuación para el diagnóstico en pacientes con ingesta de gluten en su dieta se basa en primer lugar en la sospecha clínica. La patología presenta distintos signos y síntomas específicos que dependiendo de su presentación clínica podrán ser digestivos o extra-digestivos. También debe sopesarse el diagnóstico en individuos asintomáticos con riesgo genético para padecer la enfermedad como los familiares de primer o segundo grado. Una vez estimada la sospecha clínica, seguimos el orden indicado en el algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad que podemos contemplar en el esquema siguiente, cuya finalidad es otorgar un diagnóstico concluyente al paciente.

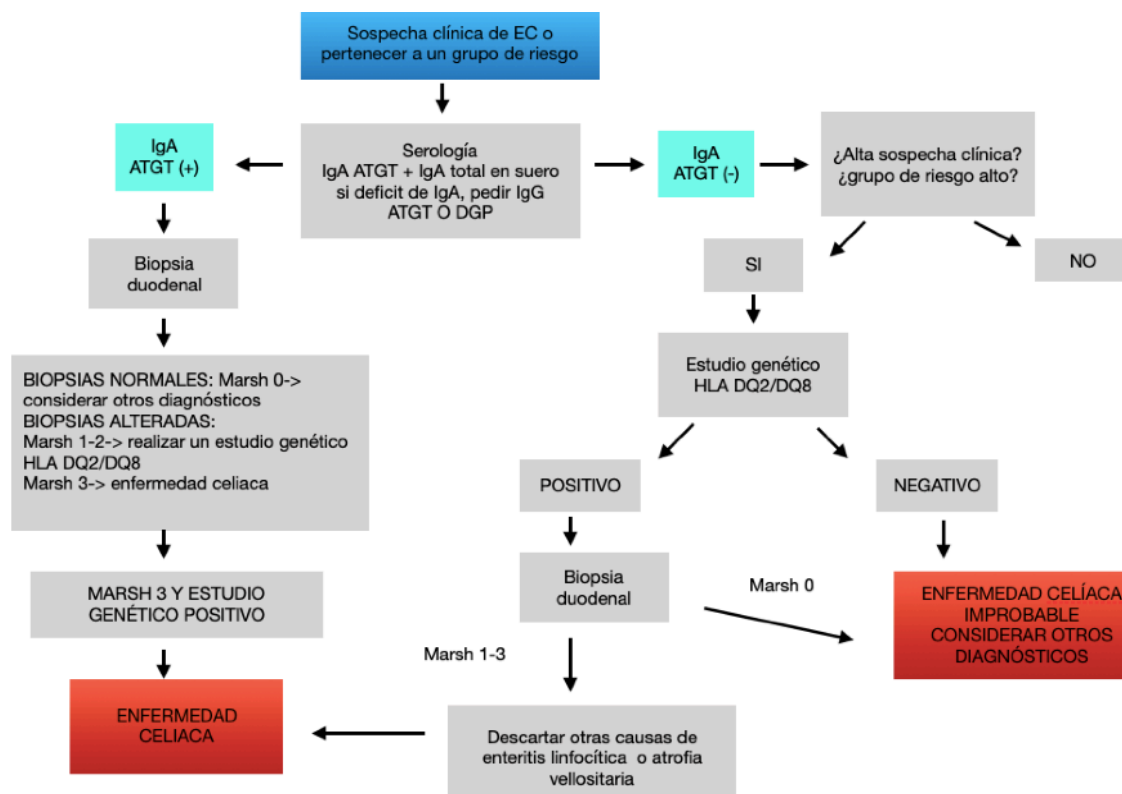


Imagen 3: Algoritmo actuación diagnóstica adaptación de Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. (2020)

5.7. Tratamiento de la enfermedad celíaca

En la actualidad el único tratamiento totalmente eficaz es la eliminación completa y seguimiento estricto de una dieta sin gluten de por vida (DSG). Se suprime el consumo del conjunto de alimentos que contengan trigo, centeno, cebada, avena y todos sus híbridos y derivados. Todos estos alimentos pueden ser sustituidos por otros que los únicos cereales que incluyan provengan del maíz, el arroz, trigo sarraceno, el mijo y la quinoa cereales desprovistos de gluten. Gracias al seguimiento del tratamiento logramos una mejoría de la sintomatología en el primer mes, la negativización serológica a los 6-12 meses y una recuperación histológica a partir de los 2 años, logrando así recuperar la calidad de vida del paciente (3,39).

Al principio del tratamiento resulta importante, la eliminación de la dieta de la lactosa, debido a la disminución de enterocitos y enzimas (lactasa) como consecuencia de la EC, también es necesario el control de algunos micronutrientes como la vitamina D, B12 o folato que podrían haberse visto reducidos por la mala absorción intestinal derivada de la enfermedad (16).

El seguimiento de una dieta completa libre de gluten puede resultar en muchos casos complicado. Uno de los mayores inconvenientes es la contaminación cruzada de alimentos que de forma natural no contienen gluten o incluso alimentos que aparecen con la etiqueta sin gluten y han sido contaminados. Para evitar esto, hay numerosas asociaciones para celíacos entre ellas la FACE o la Asociación de celíacos de Madrid que asesoran a los pacientes en el manejo de su dieta, y les ayudan a superar los problemas sociales y psicológicos que conlleva esta dieta tan estricta (16).

Existe una simbología internacional para clasificar a los alimentos sin gluten, la Espiga Barrada, regulado por la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa. En España la FACE (Federación de Asociaciones de Celíacos de España) es la encargada de otorgar la certificación, para ello deben cumplir el requisito de cumplir el límite crítico de 20 ppm (mg/kg) de gluten en el producto final. Esta simbología ayuda al celiaco a identificar con facilidad los productos que puede consumir y se recomienda como norma general no ingerir un alimento si no tiene la garantía de estar exento de gluten (32).

Otro problema de la dieta sin gluten es elevado coste de sus productos y las características organolépticas de los mismos, tanto en sabor como en textura siendo menos apetecibles para el consumo, inconvenientes que desde la industria alimentaria están intentando mejorar.

A continuación se muestra la tabla 4 los alimentos que contienen gluten, pueden contener y no contienen.

ALIMENTOS SIN GLUTEN	ALIMENTOS CON GLUTEN	ALIMENTOS PUEDEN CONTENER GLUTEN
Carnes y derivados, frescas y en conserva	Productos con harina de trigo, cebada, centeno y avena	Embutidos:mortadela, chorizo
Pescados y mariscos frescos y en conserva al natural o aceite	Productos de pastelerías: galletas, bizcochos etc.	Quesos fundidos o de sabores
Leche y derivados	Pastas en todas las modalidades	Pates
Huevos	Bebidas maltadas o fermentadas a partir de cereales (cerveza)	Helados y sucedaneos del chocolate
Verduras, hortalizas, tubérculos y frutas	Bebidas destiladas como algunos licores	Frutos secos fritos o tostados
Legumbres	Productos que presenten almidones, féculas de las harinas mencionadas	Sucedaneos del café o bebidas de máquina
Azúcar y miel		Caramelos y gominolas

Aceites y mantequillas		Yogures de sabores o cereales
Frutos secos crudos		Conservas de carne y pescado
Arroz, maíz, quinoa, tapioca		Colorante alimentario
Café, vino, infusiones, refrescos		

Tabla 4: Federación de Asociaciones de Celiacos.(2017)

Debido a las numerosas dificultades que puede conllevar este régimen se está llevando a cabo diferentes líneas de investigación para futuros tratamientos. Entre los nuevos posibles fármacos que actúan sobre distintas dianas farmacológicas o en los pasos involucrados en la absorción intestinal del gluten se encuentran:

- Inhibidores de la permeabilidad intestinal: son agentes intraluminales, como el AT-1001 (laratozide), es un antagonista específico de la zonulina que inhibe el paso del gluten a nivel intracelular (3,37).
- Degradadores enzimáticos del gluten: el ALV003 y AN-PEP, proteasas cuya función es lisar el gluten disminuyendo su capacidad inmunogénica frente a la mucosa intestinal (3,37).
- Agentes capaces del bloqueo específico a nivel intestinal de la transglutaminasa tisular (3,37).
- La investigación activa del diseño de una nueva vacuna, la Nexvax2 que incluyen péptidos derivados de la gliadina, para inducir la tolerancia al gluten de pacientes portadores de HLA-DQ2 (3,37).
- Cambio en la respuesta inmunológica de Th1 a Th2 al inducir la liberación de IL-10 en lugar de TNF- γ inhibiendo así la cascada inflamatoria (3,37).

Estas son algunas de las diversas opciones e investigaciones que se están evaluando en este momento, sin embargo ahora mismo la mejor de las terapias sigue siendo el seguimiento de una dieta estricta libre de gluten (3,37).

6. Conclusiones

1. La enfermedad celíaca es una patología inflamatoria de origen autoinmune con una prevalencia del 1-2% entre la población. Afecta a la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente predispuestos y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten presente en muchos de los cereales.
2. La presencia de LT y LB autorreactivos que han sido capaces de escapar durante su maduración a los procesos de selección positiva y negativa cuya finalidad es evitar su acción y la consecuente activación de la cascada inmunológica frente antígenos propios está altamente unida al desarrollo de enfermedades autoinmunes.
3. Tras la ingesta de gluten, en los pacientes susceptibles se desencadena una respuesta inmunitaria innata que provoca la ruptura de las uniones de enterocitos intestinales aumentando consecuentemente la permeabilidad del epitelio del intestino delgado lo que facilita el paso del gluten.

4. La respuesta inmunitaria adaptativa frente al gluten se caracteriza por la activación del proceso inflamatorio y la producción de anticuerpos frente antígenos propios presentes en la lamina intestinal provocando la atrofia de las microvellosidades intestinales.
5. Los principales métodos diagnósticos de esta enfermedad son la detección de autoanticuerpos, la biopsia intestinal y la prueba genética de marcadores HLA DQ2 o HLA DQ8. Todos ellos se deben realizar en un orden establecido según el paciente y los resultados obtenidos
6. El tratamiento de elección es el seguimiento de una dieta estricta exenta de gluten de por vida, se debe suprimir cualquier alimento con mas de 20 ppm (mg/kg) de gluten en el producto final.

7. Bibliografía

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
2. Bai JC, Fried M, Corazza G, Detlef S, Farthing M, Catassi C, et al. Enfermedad celíaca. Guías 2012. Guías Mundiales la Organ Mund Gastroenterol [Internet]. 2012;(Abril): 2. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/FINAL_2013_Celiac_Disease_Spanish.pdf
3. Rodríguez CC, Pérez ASR, Rasco MCG. Enfermedad celíaca. *Pediatr Integr*. 2019;23(8): 392–405.
4. García-Nieto VM. Historia de la enfermedad celíaca. *Enferm celíaca y Sensib al gluten no celíaca*. 2013;45–59.
5. Peña AS, Rodrigo L. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. *Enferm celíaca y Sensib al gluten no celíaca*. 2013;25–43.
6. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*[Internet]. 2012;10(1):13. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13>
7. Peña AS, Rodrigo L. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 25-43.
8. Nicole JA, Iván GA. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(4):464–72.
9. Kokuina E. De la autoinmunidad a las enfermedades autoinmunes. *Rev Cubana Med*. 2001;40(1):36–44
10. Anchundía L, Barcia G. Algunas apreciaciones sobre las enfermedades autoinmunes. *Dominio las Ciencias*. 2016;2:3–14.
11. Odio ST, Córdova ZM. Factores genéticos, inmunológicos y ambientales asociados a la autoinmunidad. *Rev Cuba Investig Biomed*. 2011;30(4):501–10.
12. González IP. *Fundamentos de inmunología básica y clínica*. Editorial Universidad de Talca; 2002.

13. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunología de Janeway. Vol. 51, Jurnal Ekonomi Malaysia. 2017. 39–54 p.
14. Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Inmunología. 1994;
15. Brandan N, Aguirre Ojea MF, Luponio A. Génesis de los Linfocitos B. Cátedra Bioquímica – Fac Med - UNNE. :1–13
16. Casellas I Jordà F. Celiac disease. Med Clin (Barc) [Internet]. 2006;126(4):137–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13084031>
17. Kagnoff MF. Celiac disease : pathogenesis of a model immunogenetic disease Find the latest version : Review series Celiac disease : pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest. 2007;117(1):41–9.
18. Arranz E, Montalvillo E, Garrote JA. Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca. Enferm celíaca y Sensib al gluten no celíaca. 2013;123–49.
19. Correspondencia E, Arranz E. Aspectos inmunológicos de la enfermedad celíaca Immunological aspects of celiac disease. Salud(i)Ciencia. 2014;20(i):738–46.
20. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterol Rep. 2015;3(1):3–11
21. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3. Gastroenterology. 2008;135(1):194–204.
22. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology. 2000;119(1):234–42
23. Marugán JM, Monasterio L, Pavón MP. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNPAEP (Asociación Española de Pediatría) [Internet]. 2010;8:307–12. Available from: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>
24. Bajaj-Elliott M, Poulosom R, Pender SLF, Wathen NC, MacDonald TT. Interactions between stromal cell-derived keratinocyte growth factor and epithelial transforming growth factor in immune-mediated crypt cell hyperplasia. J Clin Invest. 1998;102(8):1473–80.
25. Green PHR, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2015;135(5):1099–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.044>
26. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Gasparone A, Lecca PG, Cesare LDI, et al. Prevalence of celiac disease and symptoms in relatives of patients with celiac disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010;14(6):567–72.
27. Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Niño P, Álvarez N, López-Vázquez A, et al. Increased prevalence of celiac disease in first-grade relatives: A report of a family with 19 studied members. Rev Esp Enfermedades Dig. 2007;99(3):149–55.
28. Navarro E, Araya M. Inicio de alimentación complementaria y riesgo de enfermedad celíaca y alergia alimentaria. ¿De qué evidencia disponemos? Rev Chil Nutr. 2016;43(3):315–20.
29. Weifers HA. Celiac Disease. Ned Tijdschr Geneesk. 1954;98(19):1329–40.

30. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, et al. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012
31. Polanco Allué I. Enfermedad celíaca. *Rev del Lab Clin.* 2014;7(4):141–4.
32. Federación de Asociaciones de Celiacos. Manual de la enfermedad celíaca [Internet]. España. 2017. 96 p. Available from: <https://www.celiacos.org/images/pdf/Manual-de-la-enfermedad-celiaca-v-1.2.pdf>
33. Rodrigo G, Infanta GH, Riechmann ER. Introducción Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca. 2012;(Tabla 1):5-6,7. Available from: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Celiaca_2012.pdf
34. Kenrick K, Day AS. Coeliac disease: Where are we in 2014? *Aust Fam Physician.* 2014;43(10):674–8
35. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613.
36. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–56.
37. J. FM, P. RQ. Enfermedad Celíaca: Revisión. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015;26(5):613–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.09.007>
38. Allué IP. [r e v i s i ó n] Actualización en enfermedad celíaca : diagnóstico y actuación clínica y dietética. 2015;IX:145–56.
39. Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. Enfermedad celíaca. *Med Form Médica Contin Acreditado.* 2020;13(1):9–15.
40. Benelli E, Carrato V, Martellosi S, Ronfani L, Not T, Ventura A. Coeliac disease in the ERA of the new ESPGHAN and BSPGHAN guidelines: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2016;101(2):172–6.
41. Catalunya AC de. Alimentos libres de gluten por naturaleza Tipo de alimento. 2018;1–2. Available from: https://www.celiacscatalunya.org/pdfs/apto_no_apto.pdf