



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTRATEGIAS GALÉNICAS DE LOS SÍNDROMES
DE MALABSORCIÓN ORAL**

Autor: DIAS DO VALE, SOFÍA

Tutor: DAMIÁN CÓRDOBA DÍAZ

Convocatoria: JUNIO 2017

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción y Antecedentes.....	3
3. Objetivos.....	8
4. Materiales y Métodos.....	8
5. Resultados y Discusión.....	9
6. Conclusiones.....	18
7. Bibliografía.....	19

Abreviaturas

EC: Enfermedad celiaca

ECR: Enfermedad celiaca refractaria

HLA: Human leukocyte antigen

Ig A: Inmunoglobulina A

tTG2: Transglutaminasa tisular 2

TCR: Receptor de linfocitos T

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

TNF γ : Factor de necrosis tumoral gamma

EP-B2: Endoproteasa B

SC-PEP: Endoproteasa prolil de Sphingomonas capsulate

P(HEMA-co-SS): Hidroxietil metacrilato co-sulfonato de estireno

1. RESUMEN

Introducción: Los síndromes de malabsorción hacen referencia a varios trastornos en los cuales los nutrientes de los alimentos no se absorben adecuadamente. Una de estas patologías es la enfermedad celiaca, de origen inmunológico, en la que se produce una reacción inmunológica inapropiada frente a las proteínas del gluten. Esta enfermedad tiene una prevalencia del 1-2% de la población mundial siendo más frecuente en mujeres. Cursa con síntomas tanto intestinales como extraintestinales. La prueba de oro en el diagnóstico es la biopsia intestinal.

Objetivo: El objetivo fundamental de este trabajo es conocer las estrategias galénicas del síndrome de malabsorción oral, centrándose en la enfermedad celiaca. Se ha analizado, desde el punto de vista galénico, los tratamientos para la enfermedad celiaca refractaria y nuevos tratamientos coadyuvantes de la dieta para la enfermedad celiaca.

Materiales y métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica en distintas bases de datos científicas.

Resultado y discusión: El tratamiento de elección es llevar una dieta libre de gluten, pero en ciertos casos esto no se puede cumplir pues no todos los pacientes responden bien. En el caso de la enfermedad celiaca refractaria existe un tratamiento farmacológico dependiendo si es de tipo I o de tipo II. En el caso del tipo I se utiliza corticoides e inmunosupresores. En el caso del tipo II antineoplásicos y trasplante autólogo de médula ósea en los casos más severos.

Las nuevas terapias que se están investigando buscan como diana algún paso en la absorción, degradación del gluten o en la secuencia inmunológica de esta enfermedad.

Conclusión: Los fármacos utilizados en la ECR tipo I son de administración oral, parenteral o rectal y con buenos resultados, pero la farmacoterapia utilizada en la ECR tipo II no está establecida, siendo el que mejor resultado ha obtenido el anticuerpo monoclonal anti CD-52 alemtuzumab. Los fármacos en desarrollo, generalmente de administración oral, de momento no pueden sustituir una dieta sin gluten, sino que serían tratamientos coadyuvantes a éstas

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El síndrome de malabsorción oral hace referencia a varios trastornos en los cuales los nutrientes de los alimentos no se absorben adecuadamente en el intestino delgado¹.

El proceso de asimilación de los nutrientes se puede dividir en varias fases:

- Fase luminal: Los carbohidratos, proteínas y grasas de la dieta son solubilizadas e hidrolizadas, generalmente por las secreciones pancreáticas y biliares de la luz intestinal.
- Fase mucosa: Se completa la hidrólisis de los péptidos y carbohidratos.
- Fase de transporte o liberación: Los nutrientes penetran en la circulación sistémica a través de la vía venosa o linfática.

Una de las patologías que cursan con el síndrome de malabsorción oral es la enfermedad celiaca, en la cual se centrará este trabajo.

Enfermedad celiaca: definición, prevalencia y origen

La enfermedad celiaca es una patología sistémica de origen inmunológico que se caracteriza por una intolerancia a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que cursa con una atrofia severa de la mucosa del intestino delgado superior².

La prevalencia es del 1-2% de la población mundial y es más frecuente en mujeres que en hombres (a razón 2:1). Sin embargo, se estima que el 75% de pacientes están aun sin diagnosticar³. Esto último puede ser debido a que durante años la enfermedad sólo se ha relacionado con su forma clásica de manifestarse.

A la enfermedad celiaca se le ha atribuido un origen inmunológico, desarrollándose debido a factores genéticos y a factores ambientales. Por tanto, es necesario ambos factores para que la enfermedad se desarrolle. Se ha encontrado una fuerte asociación entre los haplotipos HLA-DR17 (DR3) y HLA-DR11 (DR5/DR7), responsables de codificar moléculas de HLA de clase II, y la enfermedad celiaca⁴.

Enfermedad celiaca: síntomas y formas de manifestación

Los síntomas clásicos transcurren con diarrea, malabsorción, vómitos y falta de apetito. Es característico en estos pacientes el abdomen prominente y las nalgas aplanadas. Sin embargo, cada vez son más frecuentes las formas clínicas sin manifestaciones digestivas. Como vemos en la siguiente tabla los síntomas característicos cambian según la edad de inicio de la enfermedad.

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA		
INFANCIA	ADOLESCENCIA	ADULTO
VÓMITOS	ANEMIA FERROPÉNICA	DIARREA
DIARREA	DIARREA Y DOLOR ABDOMINAL	APATÍA IRRITABILIDAD
NAUSEAS	ESTREÑIMIENTO	DEPRESIÓN
ANOREXIA	HEPATITIS	ASTENIA
ASTENIA	ESTOMATITIS	INAPETENCIA
IRRITABILIDAD	DERMATITIS ATÓPICA	COLON IRRITABLE, ESTREÑIMIENTO
PELO FRÁGIL	CEFALEAS	DERMATITIS ATÓPICA

Tabla I: Síntomas Enfermedad Celiaca¹

Cuando la enfermedad empeora sin tratamiento, pueden aparecer otros síntomas más graves como la crisis celiaca en que puede transcurrir con hemorragias digestivas o cutáneas, tetania hipocalcemia, edemas y hipoalbuminemia. Además, debido a la malnutrición puede aparecer hipopotasemia, distensión abdominal y deshidratación severa.

Existen cuatro formas de manifestación en la enfermedad celiaca:

- **La forma clásica** es más frecuente en niños menores de dos años que en adultos. Incluye diarrea malabsortiva, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, y retraso del crecimiento.
- **En forma no clásica** de la enfermedad, las manifestaciones clínicas suelen aparecer de forma tardía, leve e intermitente. Además, las manifestaciones digestivas ocupan un segundo plano pudiendo estar incluso ausentes. En el caso de los niños puede haber retraso en el crecimiento, anemia ferropénica, hipoplasia del esmalte dentario y, rara vez, la combinación de epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y enfermedad celíaca.
- **Forma silente** corresponde a pacientes que no presentan síntomas ni signos pero que han dado positivo en estudios, generalmente endoscópicos, realizado a grupos de riesgo. Este comportamiento es más frecuente en familiares de celíacos de primer orden, y en niños mayores de dos años, adolescentes y adultos.
- **Forma clínica asociada a grupos de riesgo o potencial**, familiares de primer grado de pacientes celíacos, y pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas: diabetes

¹ Adaptado de Polanco Allué. "Diagnostico precoz de la enfermedad celiaca" Ministerio de sanidad y consumo. 2008. www.mssi.gob.es/profesionales/prestacionsanitarias/publicaciones/enfermedadceliaca.pdf (acceso 3 de marzo de 2017)

mellitus insulino-dependiente, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjögren, nefropatía con depósitos IgA, miocardiopatías y enfermedades genéticas como síndrome de Down o de Turner.

Enfermedad celiaca: Patogenia

La enfermedad celiaca es desencadenada por el gluten. Éste contiene fracciones poliméricas de proteínas (gluteína) y monomérica (gliadina), que poseen una fracción inmunogénica que activan tanto la inmunidad innata como la adaptativa en individuos genéticamente predispuestos. Algunos segmentos de gliadina son altamente estables frente a la degradación por las proteasas intraluminales y enzimas de membrana, pues tienen un alto contenido en prolina y glutamina. Como consecuencia, grandes fragmentos peptídicos de gluten sin degradar permanecen en la luz intestinal, en la que posteriormente, atraviesan el epitelio tanto paracelular como transcelular y llegan a la lámina propia tal y como vemos en la Figura 1.

La vía paracelular tiene efectos en la permeabilidad intestinal que depende de la unión estrecha de las células intestinales, esta unión es modificada por el péptido zonulina que se une reversiblemente a su receptor abriendo esas uniones estrechas. Se cree que el gluten estimula la liberación de zonulina y como consecuencia aumenta la permeabilidad.

En cuanto a la vía transcelular, implica IgA que se unen a los péptidos de gliadina que posteriormente son internalizadas por el receptor de transferrina de las células epiteliales. Los péptidos son desaminados por la transglutaminasa tisular 2 (tTG2). El resultado son péptidos de gliadinas con cargas negativas y ricos en glutamina de tal manera que es más afín a las proteínas HLA DQ2/DQ8 de las células presentadoras de antígenos. Estas células presentan el antígeno a las células T CD4+ y las activan. Los linfocitos T secretan citocinas proinflamatorias (TNF α , TNF γ) que induce la activación y respuesta de los linfocitos B. Los anticuerpos frente a tTG2 producen daños sobre los enterocitos y la barrera intestinal y manifestaciones extraintestinales como dermatitis.

En cuanto a la inmunidad innata, los enterocitos, células dendríticas y macrófagos secretan interleucina-15 que media la citotoxicidad de los linfocitos intraepiteliales. La activación de estos linfocitos y las secreciones de las células de la lámina propia producen las lesiones histológicas en el epitelio intestinal. Además la interleucina-15 junto con el ácido retinoico previene la generación de linfocitos T reguladores⁵.

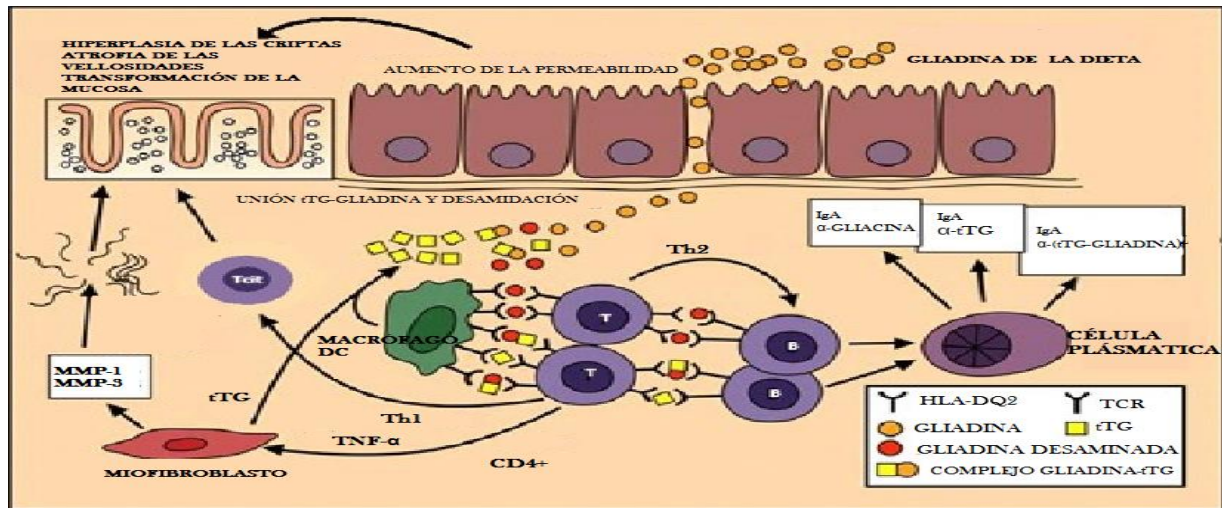


Figura I: Patogénesis de la Enfermedad Celíaca²

Enfermedad celíaca: Diagnóstico

Para el diagnóstico se busca en sangre anticuerpos específicos (anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa tisular, antiendomisio o antipeptidos desaminados de gliadina) los cuales son bastante sensibles en niños, pero poco en adultos.

Si esta prueba es positiva, o negativa pero con alta sospecha, se realiza la prueba de oro: una biopsia del intestino delgado mediante endoscopia oral donde se detecta distintos grados de acortamiento de las vellosidades intestinales, así como un aumento de la población de linfocitos dentro del mismo.

Finalmente, si la biopsia es positiva se retira el gluten de la dieta a esperar de que el paciente mejore. Es imprescindible que esta última prueba sea positiva para que el diagnóstico sea positivo en enfermedad celíaca.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA SEGÚN LA FORMA CLÍNICA				
FORMAS CLÍNICAS	SÍNTOMAS	ANTICUERPOS CELIAQUÍA	PRUEBA GENÉTICAS	BIOPSIA INTESTINAL
CLÁSICA	INTESTINALES/ EXTRAINTESTINALES	POSITIVO*	POSITIVO	POSITIVO
NO CLÁSICA	SIN SÍNTOMAS	POSITIVO*	POSITIVO	NORMAL
SILENTE	SIN SÍNTOMAS	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
POTENCIAL	SIN SÍNTOMAS	NEGATIVO**	POSITIVO	NORMAL

*Test serológico positivo, pero a veces negativo
 **Test serológico negativo, pero a veces positivo

Tabla II: Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca según la forma clínica³

² Adaptado de D. Leffler, P. Green et al. Gastroenterology and Hepatology Vol 12 2015, pp. 561-571

Como hay alelos que codifican HLA implicados en el desarrollo de la enfermedad se pueden buscar marcadores genéticos. Se conoce que el HLA-DQ2 está presente en el 90 % de los pacientes con enfermedad celiaca pero tan solo el 2-5% de los portadores de dicho alelo son celíacos. Otro 5% presentan el HLA DQ8 y el otro 5% restante no presentan ningún alelo de los anteriores. Por tanto, la presencia de estos marcadores no es obligatorios para el desarrollo de esta enfermedad por lo que el diagnóstico mediante marcadores genéticos tiene un valor predictivo negativo, de tal modo que la ausencia de estos marcadores puede excluir al 99% de certeza la enfermedad celiaca. Es muy útil en ciertas situaciones como son: susceptibilidad genética en familiares de primer grado de un paciente celíaco, seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares de pacientes celíacos y pacientes con enfermedades asociadas a la enfermedad celiaca.

Enfermedad celiaca: Tratamiento

El tratamiento clásico de la enfermedad celiaca consiste en excluir el gluten de manera total de la dieta hasta el final de la vida del paciente.

En algunas ocasiones, la dieta estricta sin gluten no es suficiente y aparece la crisis celiaca o la enfermedad celiaca refractaria. Para ello el tratamiento de elección es la restricción del gluten de la dieta y un tratamiento farmacológico.

Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos como tratamiento coadyuvante a la dieta sin gluten.

3. OBJETIVOS

El objetivo fundamental de este trabajo es conocer las estrategias galénicas del síndrome de malabsorción oral, centrándose en la enfermedad celiaca. Se ha analizado desde el punto de vista galénico los tratamientos para la enfermedad celiaca refractaria y nuevos tratamientos como coadyuvantes a la dieta sin gluten para la enfermedad celiaca.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en el que se han utilizado diversas bases de datos científicas: PubMed, SciELO, AEMPS, Science Direct, Google Patents, así como en distintas webs como aegastro (Asociación Española de Gastroenterología), FACE (federación

³ Adaptado de Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE). www.celiacos.org (acceso 15 de marzo de 2017)

de asociaciones de celíacos de España), SEEC (sociedad española de enfermedad celíaca) y World Gastroenterology Organisation.

En la búsqueda se utilizaron palabras tanto en español como en inglés relacionadas con la enfermedad celíaca y los síndromes de malabsorción.

Palabras claves: “*síndrome de malabsorción*”, “*enfermedad celíaca*”, “*enfermedad celíaca refractaria*”, “*tratamiento farmacológico enfermedad celíaca*”, “*fármacos en desarrollo enfermedad celíaca*”, “*celiac disease*”, “*refractory celiac disease*”, “*celiac disease treatment review*”, “*celiac disease drugs in development*”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento clásico para la enfermedad celíaca consiste en llevar una dieta estricta carente de gluten para toda la vida del paciente. Esto implica la supresión de productos como harinas de cebada, centeno, avena y trigo. Hay que tener en cuenta que estas harinas son ampliamente utilizadas en la industria alimentaria lo que complica el seguimiento de la dieta sin gluten por parte del paciente. En todos los casos en los que el gluten se excluye de la dieta la recuperación histológica del intestino no es inmediata; pudiendo tardar un año en niños y más de dos años en adultos, y en algunos casos, puede llegar a ser necesario excluir los productos lácteos de la dieta para facilitar la recuperación del intestino⁶.

Además, las dietas libres en gluten son pobres en fibra, folato, niacina y vitamina B12. Seguir una dieta estricta sin gluten es difícil por las siguientes razones⁷:

- El gluten se encuentra ampliamente utilizada en la industria alimentaria.
- Los alimentos libres en gluten son más caros que los que contienen gluten.
- Puede llegar a convertirse en una dieta poco variada.
- No hay un consenso internacional sobre los límites establecidos de gluten en alimentos libres de él.
- Hay mucha variabilidad interindividual de la tolerancia del gluten.
- En muchos casos, la mucosa del intestino delgado no parece sanar completamente a pesar de llevar una dieta estricta libre de gluten.

ALIMENTOS		
TIENEN GLUTEN	PUEDEN TENER GLUTEN	SIN GLUTEN
PAN Y HARINAS DE TRIGO, CEBADA, CENTENO, AVENA Y TRITICALE	EMBUTIDOS	LECHE Y DERIVADOS
ALIMENTOS MANUFACTURADOS QUE CONTENGAN LAS HARINAS CITADAS ANTERIORMENTE	PRODUCTOS DE CHARCUTERÍA	CARNES Y VÍSCERAS FRESCAS, CONGELADAS Y EN CONSERVA NATURAL
BOLLOS, PASTELES, TARTAS	QUESOS FUNDIDOS PARA UNTAR	HUEVOS
GALLETAS, BIZCOCHOS	CONSERVAS DE PESCADO Y DE CARNE PROCESADA	PESCADO FRESCO Y CONGELADO SIN REBOZAR, MARISCO FRESCO Y EN CONSERVA NATURAL
PASTAS ITALIANAS	CARAMELOS Y GOMINOLAS	FRUTAS, VERDURAS, HORTALIZAS Y TUBÉRCULOS
BEBIDAS DE REFRESCO	FRUTOS SECOS FRITOS Y TOSTADOS	ARROZ, MAÍZ Y TAPIOCA
BEBIDAS DESTILADAS O FERMENTADAS A PARTIR DE CERVEZA, AGUA DE CEBADA Y ALGUNOS LICORES	HELADOS Y CHOCOLATES	AZUCAR
	COLORANES	ACEITES Y MANTEQUILLAS
	SOPAS Y CREMAS ENVASADAS	SAL, VINAGRE DE VINO

Tabla III: Alimentos con gluten⁴

Los pacientes que no se adhieren a una dieta sin gluten tienen más probabilidades de padecer alguna de las secuelas como es: baja estatura, deficiencias nutricionales, osteoporosis temprana, trastornos autoinmunes secundarios, neoplasias malignas e infertilidad⁸

Debido a los inconvenientes que supone una dieta libre de gluten como único tratamiento, en los últimos años han sugerido otros enfoques farmacológicos como coadyuvantes en la dieta en la enfermedad celiaca.

Además, un pequeño porcentaje de pacientes celíacos no responde a la dieta estricta sin gluten y persiste la atrofia vellositaria intestinal, dando lugar a la enfermedad celiaca refractaria (ECR). Para tratar esta patología es necesario distinguir dos tipos de ECR⁹:

- **ECR tipo I:** La población de los linfocitos intraepiteliales presenta el fenotipo de marcadores de superficie similar a los pacientes con enfermedad celiaca activa, sin

⁴ Tabla de elaboración propia

haber comenzado una dieta sin gluten. Además, cuando por técnicas de biología molecular se analiza el reordenamiento de los genes del TCR, se observa que es policlonal.

- **ECR tipo II:** El fenotipo de los linfocitos intraepiteliales se encuentra alterado. En esta población linfocitaria se ha perdido los marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR), conservando el CD103 que la caracteriza como intraepitelial, así como la expresión de CD3 intracitoplasmático. Además, esta población presenta un reordenamiento oligoclonal o monoclonal del TCR. Debido a estas características se le denomina “Linfoma críptico intestinal de célula T”, considerado como un linfoma T latente.

5.1 Fármacos para el tratamiento de la ECR



Figura II: Tratamiento de la Enfermedad Celiaca⁵

5.1.1 ECR tipo 1

El tratamiento en la ECR tipo I consisten, en primer lugar, en una dieta a base de aminoácidos tanto por vía parenteral como oral.

Los fármacos más empleados son los corticoides e inmunosupresores.

⁵ Adaptado de S. Vivas Alegre, J.M. Ruiz de Morales. Gastroenterología y Hepatología Vol 31 2008, pp. 311-312

▪ *Corticoides*

La prednisona es el fármaco más utilizado. Se administra, dependiendo del estado clínico del paciente, tanto por vía oral como parenteral. La respuesta clínica a este fármaco es buena a corto plazo aunque no se observa mejoría histológica en la mayoría de los casos.

El mecanismo de acción de este fármaco consiste en la activación de receptores citoplasmáticos que induce la transcripción y síntesis de lipocortinas que inhiben la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, el cual es un intermediario de la síntesis de mediadores de la inflamación.

En cuanto a la farmacocinética, por vía oral se absorbe rápidamente través del tracto gastrointestinal, alcanzándose los niveles máximos a las 1-2 horas. La biodisponibilidad oral es del 70-80 %. El 90% está unido a proteínas plasmáticas, concretamente a la albúmina. Se distribuye rápidamente a los riñones, intestino, piel, hígado y músculo. Se metaboliza en el hígado dando lugar a un metabolito activo (prednisolona) el cual a su vez se metaboliza dando lugar a otros metabolitos inactivos. Finalmente, éstos serán excretados por la orina, así como un pequeño porcentaje de fármaco sin alterar. Los efectos del fármaco pueden durar entre 18-36 horas¹⁰.

Además, se han realizado estudios con la budesonida en el que los resultados fueron similares a la prednisona¹¹.

▪ *Inmunosupresores*

En caso de recaídas después de suspender el tratamiento con corticoides se administra inmunosupresores como tratamiento de larga duración. El fármaco más utilizado es la azatioprina pues tiene un alto índice de respuesta tanto clínica como histológica¹².

La azatioprina es un análogo de las purinas endógenas. Es metabolizado a la 6-mercaptopurina la cual es el metabolito activo. El mecanismo de acción de este fármaco es desconocido aunque se sabe que actúa como un antimetabolito de las purinas.

En cuanto a su farmacocinética, por vía oral tiene buena absorción en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado para dar la 6-mercaptopurina y más tarde otros metabolitos inactivos que se excretan por la orina. Su biodisponibilidad no tiene importancia clínica pues los niveles plásmicos no se correlacionan con su acción terapéutica. La unión a proteínas plasmáticas es baja, alrededor de 30%. La vida media de sus metabolitos es aproximadamente de 3 horas¹³.

Últimamente se ha estado evaluando la seguridad y la eficacia de la mesalazina para el tratamiento de la enfermedad celiaca refrataria tipo I¹⁴. No se conoce su mecanismo de acción pero se cree que al inhibir los efectos del ácido araquidónico de la mucosa intestinal tiene un efecto antiinflamatorio; aunque también se cree que interfiere en la síntesis de los leucotrienos¹⁵.

La mesalazina tiene dos vías de administración: oral (con formulaciones de liberación prolongada) o rectal. La absorción oral es del 85%, mientras que la rectal es menor al 15%. Es metabolizada por el hígado y por la microbiota intestinal. Se elimina por la bilis en forma de conjugados con el fármaco sin metabolizar y por la orina.

Formas farmacéuticas de la mesalazina según su vía de administración y fármacos autorizados en España^{16 17}:

- Vía rectal:
 - Supositorios: Salofalk[®] supositorios de 1 g y Claversal[®] 500 mg.
 - Espuma rectal: Claversal[®] espuma rectal y Salofalk[®] 1 g espuma rectal. Las espumas se forman en el momento de su aplicación generalmente en emulsión. Se suele contener en un envase a presión.
 - Suspensiones: Salofalk[®] 4 g/60 mL. Las suspensiones se presentan en envases con una cánula para su aplicación y contienen hasta 2 litros.
- Vía oral:
 - Comprimidos gastroresistente: Asacol[®] 800 mg, Clavesal[®] 500 mg, Lixacol[®] 400 mg, Salofalk[®] 500 mg.
 - Comprimidos de liberación prolongada: Mezavant[®] 1.200 mg, Pentasa[®] 500 mg y 1 g.
 - Granulados de liberación polongada: Pentasa[®] 1 g y 2 g, Salofalk[®] 500 mg, 1 g y 3 g.

El infiximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF α . Este fármaco está compuesto por dos regiones: una humana constante y otra murina variable. Como tratamiento contra la ECR se prescribe en el caso de no tolerar bien los corticoides y/o la azatioprina¹⁸.

Se administra por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 3-5 litros y es independiente de la dosis administrada. La vida media depende de la dosis y oscila entre 8 a 12 días

5.1.2 ECR tipo II

No hay un tratamiento establecido para la enfermedad celíaca refractaria tipo II. El tratamiento con corticoides e infliximab puede mejorar los síntomas pero no favorece sobre la proliferación clonal.

Los fármacos con los que se ha ensayado son antineoplásicos como la cladribina.

En cuanto a los ensayos realizados con cladribina mostraron una mejoría tanto de la clínica como en la histología en un 81% de los casos, pero en un 40% de los casos se desarrolló un linfoma a lo largo de tratamiento¹⁹.

En cuanto a los inmunosupresores están contraindicados pues favorecen la proliferación de linfomas, por lo que se debe de cuestionar este tratamiento^{20 21}.

El alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 utilizado en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, mostró mejoría clínica, histológica y en la población linfocitaria aberrante, manteniendo a los pacientes en remisión durante más de 18 meses. La dosis utilizada fue de 30 mg dos veces por semana durante 12 semanas consecutivas. En las primeras semanas se desarrolló una infección de citomegalovirus, la cual respondió bien con galanciclovir. A las nueve semanas los síntomas desaparecieron²².

Finalmente, si el paciente no responde a ningún tratamiento se opta por realizar un trasplante autólogo de médula ósea después de quimioterapia intensiva²³.

5.2 Nuevas líneas de tratamiento

Las nuevas líneas de farmacoterapia de la enfermedad celíaca se basan en formas generalmente de administración oral que actúan desde la entrada del gluten (AT-1001 y HEMA-co-SS), degradación del gluten (ALV003) y en la cadena inmunológica (Nexvax2®)

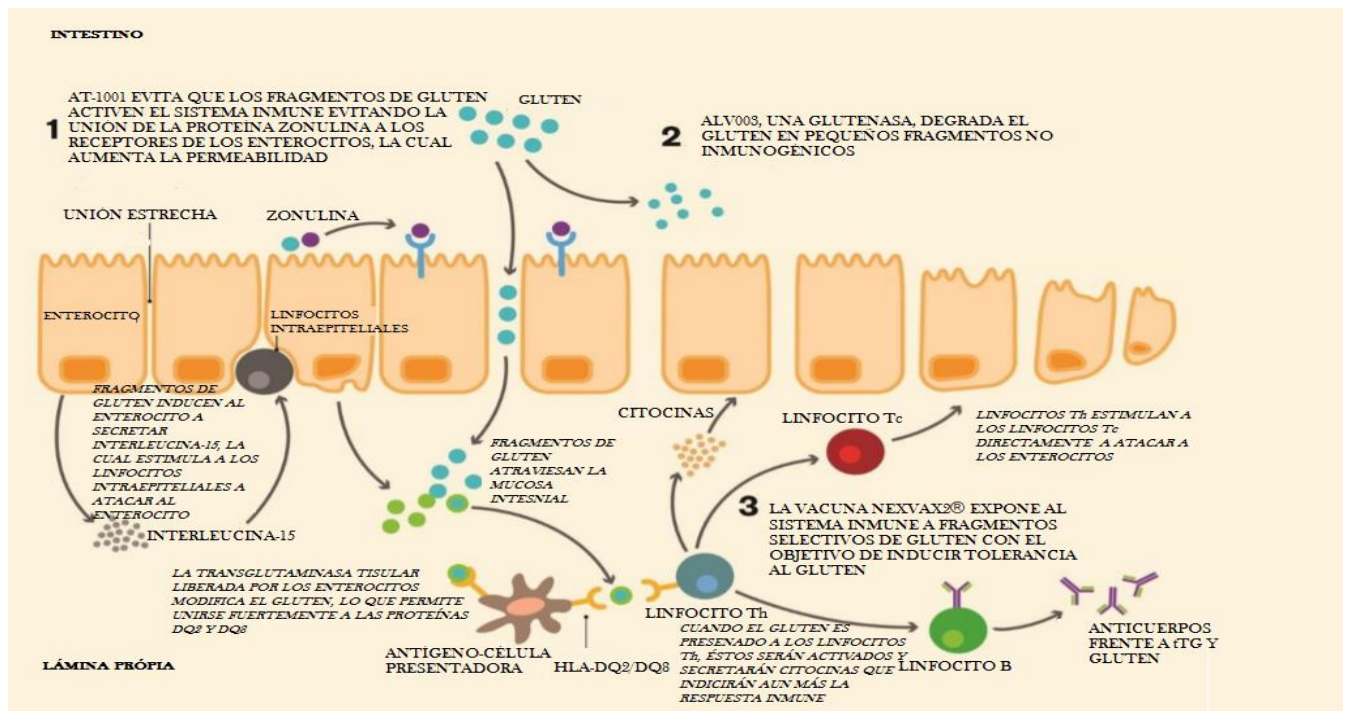


Figura III: Dianas terapéuticas de los nuevos fármacos en desarrollo⁶

5.2.1 Peptidasas

La degradación enzimática del gluten es una estrategia alternativa para el tratamiento de la enfermedad celíaca.

El ALV003 es una mezcla de dos proteasas recombinantes específica para el gluten, una endoproteasa cisteína-glutamina específica derivada de la germinación de semillas de cebada (EP-B2) y una endoproteasa prolil de *Sphingomonas capsulate* (SC-PEP). Este fármaco desarrollado por Alvine Pharma está en fase IIb. Se está evaluando su eficacia como un complemento de la dieta libre de gluten.

Basado en un estudio de fase IIa de ALV003 donde se administró de forma oral diariamente durante 6 semanas a pacientes celíacos en forma de polvo disuelto en agua, se observó que se podía tolerar hasta dos gramos de gluten²⁴. Además, 300 mg de ALV003 degradaron más del 80% de gluten ingerido (1 gramo)²⁵.

Con el fin de evitar la influencia del pH bajo en el estómago sobre la actividad del compuesto, es aconsejable formularlos en cápsulas entéricas. La degradación óptima del gluten debe tener lugar en el estómago para limitar la respuesta inmunitaria en el intestino delgado²⁶.

⁶ Adaptado de Coeliac disease getting the measure of new drug treatments. <http://www.pharmaceutical-journal.com> (acceso 29 de abril de 2017).

Actualmente, ALV003 se ha formulado en dosis de 10 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg y 900 mg. La forma farmacéutica es en polvo para disolver en agua. Se han utilizado con excipientes como bisulfito sódico, citrato de sodio, ácido cítrico. El material de acondicionamiento primario utilizado fue un stick pack²⁷.

5.2.2 Fármacos dirigidos a moléculas endógenas que participan en la patogénesis de la enfermedad.

El aumento de la permeabilidad intestinal es un evento patológico temprano en el desarrollo de la enfermedad celíaca y por lo tanto presenta un objetivo potencial para el tratamiento.

El larazotide (AT-1001) desarrollado por Alba Pharmaceuticals es un inhibidor octapéptido cuya estructura se deriva de una toxina de *Vibrio cholerae*²⁸. El AT-1001 tiene como objetivo impedir el paso paracelular del gluten a la lámina propia mediante la reordenación y el cierre de las uniones intercelulares al bloquear la proteína zonulina. Actualmente está en fase III.

Se realizó un estudio en el que pacientes con enfermedad celíaca recibieron 12 mg de AT-1001 o un placebo tres veces al día dentro de los tres días siguientes. Se administró de forma oral 30 minutos antes de cada comida que contenía gluten. Después de la ingestión de gluten, se detectó un aumento del 70% en la permeabilidad intestinal en el grupo placebo, mientras que en el grupo que recibió AT-1001 no se observó aumento de la permeabilidad. Además, los niveles de interferón gamma aumentaron en 57% en los pacientes que recibieron el placebo frente al 29% en los pacientes que recibieron AT-1001. Los síntomas gastrointestinales fueron detectados con más frecuencia en el grupo placebo en comparación con el grupo de AT-1001²⁹.

La administración de AT-1001 fue por vía oral mediante cápsulas blandas con recubrimiento entérico con distintas dosis del principio activo (0,25 mg, 1 mg, 4 mg, 8 mg) junto con 800 mg de gluten. Puede formularse para que tenga un perfil de liberación retardada con el fin de liberarlo en el duodeno³⁰. La composición puede comprender además un segundo recubrimiento dependiente del pH para afectar a la liberación del péptido en el yeyuno del paciente. Por ejemplo, el segundo recubrimiento puede liberar el AT-1001 unos 30 minutos después del primer recubrimiento en el duodeno. Para ello tendría un recubrimiento dependiente del pH compuesto de un co-polímero de ácido metacrílico y acrilato de etil, en el que el espesor de la capa determina el perfil de liberación. Las cápsulas pueden tener uno o más revestimientos adicionales, tales como una capa base, una capa de separación, y una capa de recubrimiento.³¹

5.2.3 Polímeros con afinidad a las proteínas del gluten

Otro enfoque terapéutico es el uso de polímeros con afinidad a las proteínas del gluten que evitan la absorción de estas proteínas. Un ejemplo es el P(HEMA-co-SS).

El **P(HEMA-co-SS)**, hidroxietil metacrilato co-sulfonato de estireno, es un compuesto polimérico sintético que secuestra α -gliadina a un amplio intervalo de pH en el estómago y lumen intestinal, evitando así el proceso patogénico de esta proteína³².

En estudio in vitro P(HEMA-co-SS) redujo la digestión del gluten de trigo y la hordeína de cebada, disminuyendo así la formación de péptidos tóxicos asociados con la enfermedad celiaca. Con muestras de biopsias de mucosas de pacientes con enfermedad celiaca mostró que la secreción de TNF- α se redujo en presencia de gliadina parcialmente digerida³³.

Actualmente se encuentra en fase II. La vía de administración es oral, de una dosis y de administración repetida (de 200 mg/ día a 15 g/ día), utilizando como forma farmacéutica una solución, suspensión, emulsión, comprimido o cápsula. La complejación con gliadina a pH 1,2 y 6,8 fue del 100% y 71,3%, respectivamente. Este compuesto no se absorbe sistémicamente siendo excretado el complejo fármaco-gliadina por las heces³⁴.

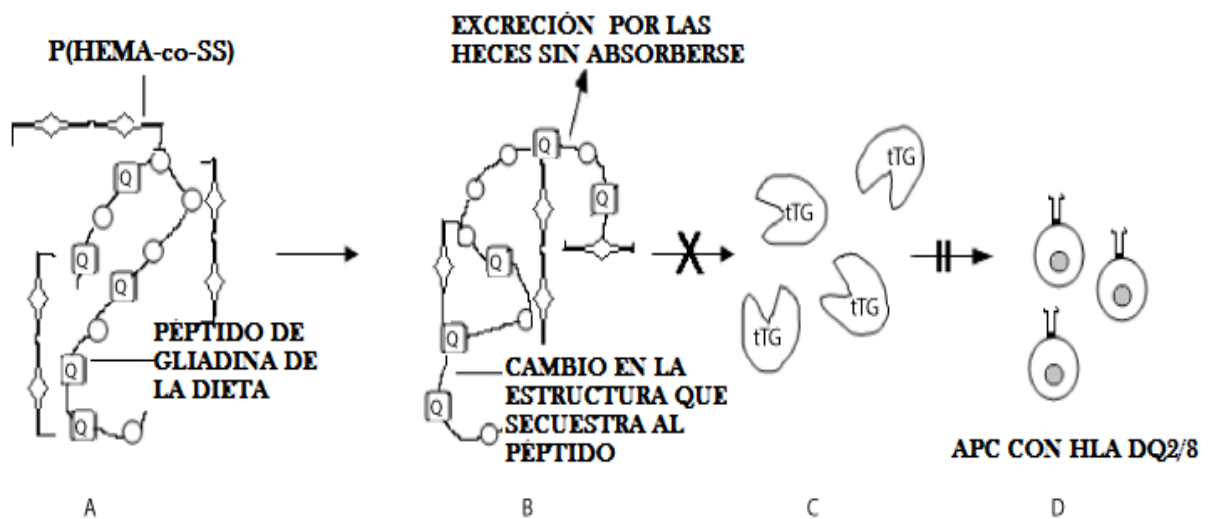


Figura IV: Mecanismo de acción de P(HEMA-co-SS)⁷

2.4 Inmológicos

Nexvax2® es una vacuna que está siendo desarrollada por ImmusanT Inc. Esta vacuna consiste en una formulación inyectable de tres péptidos con epítomos reconocidos por los

⁷ Adaptado de Li Liang, Maud Pinier et al . Biopolymers Vol 91 2009, pp. 169-178

linfocitos T CD4+ gluten-reactivos y así que estas células no respondan al gluten. Esta vacuna se ha diseñado para controlar la enfermedad celiaca en pacientes que posean el marcador genético HLA DQ2, el cual se encuentra en el 90% de los enfermos. Aquellos pacientes que carezcan de este marcador genético no responden a esta vacuna³⁵.

Según los ensayos clínicos de fase Ib esta vacuna se administra por vía intradérmica, la cual contenía una cantidad equimolar (0,159 mol por 100 l, aproximadamente 3 mg / mL) de mezcla de cada uno de los péptidos (NPL001, NPL002 y NPL003) en una solución estéril salina normal al 0,9%. Los pacientes recibieron dos dosis por semana durante ocho semanas. Tras proporcionarles gluten los siguientes 3 días tras el tratamiento se observó una mejor tolerancia del gluten de los pacientes tratados frente a los pacientes que recibieron el placebo³⁶.

6. CONCLUSIONES

Aun no está claro cuál es el origen en el desarrollo de la enfermedad celiaca aunque se sabe que están implicados tanto factores genéticos como ambientales, en el que el resultado final es una reacción inmunológica anormal frente a las proteínas del gluten que desencadena este proceso patológico que conlleva síntomas intestinales y extraintestinales. El tratamiento establecido es una dieta sin gluten para toda la vida, lo cual es difícil de mantener pues la mayoría de los alimentos procesados contienen gluten. Además, al limitar alimentos de la dieta puede desencadenar déficits nutricionales. Por esta razón y por que algunos pacientes no responden a la dieta sin gluten como en ECR es necesario el tratamiento farmacológico.

La farmacoterapia de la ECR tipo I se centra en disminuir la respuesta inmune utilizando corticoides orales e inmunosupresores. El corticoide más utilizado es la prednisona. Los inmunosupresores se utilizan en caso de recaídas tras la utilización de corticoides. El más utilizado es la azatioprina que se administra de forma oral. Últimamente se está evaluando el uso de la mesalazina que tiene formas de administración tanto orales (comprimidos gastroresistentes, comprimidos de liberación prolongada y granuados de liberación prolongada) como rectales (supositorios, espuma rectal y suspensiones). El tratamiento para la ECR tipo II no está establecido pues es común que los tratamientos favorezcan la proliferación de linfomas. Uno de éstos es el antineoplásico es la cladribina. El anticuerpo monoclonal anti CD-52 alemtuzumab ha mostrado remisión en los pacientes durante más de 18 meses. Finalmente, si el paciente no responde a ningún tratamiento se opta por realizar un trasplante autólogo de médula ósea después de quimioterapia intensiva.

Las nuevas líneas de farmacoterapia de la EC se basan en formas generalmente de administración oral que actúan desde la entrada del gluten (AT-1001 y HEMA-co-SS), degradación del gluten (ALV003) y en la cadena inmunológica (Nexvax2®). A pesar de tener buenos resultados tienen algunas limitaciones pues todos están en fases de desarrollo temprano y aun no se ha demostrado que pueda sustituir por completo la dieta sin gluten. Ésta presenta una óptima proporción beneficio/riesgo pues tiene muy pocos efectos adversos y proporciona un gran beneficio al paciente; por lo que para que estos nuevos tratamientos puedan sustituir una dieta sin gluten deben de superar esta proporción. Por esto, actualmente, sólo se puede evaluar estos tratamientos como coadyuvantes a la dieta sin gluten.

7. BIBLIGRAFÍA

- ¹ A. Herrera Ballester, A. Baixauli Rubio et al. Sociedad Valencia Patología Digestiva Vol 21 2002, pp.1-16
- ² Isabel Polanco Allué. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP, 2010 ERGON, pp. 38.
- ³ <https://www.cofpo.org>. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos- Punto Farmacológico, Enfermedad celiaca. Página 1-3
- ⁴ Douglas Mogul, Yusuke Nakamura et al. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research Vol 17 2017, pp. 181-188.
- ⁵ S.Matoori, G. Fuhrmann, JC Leroux. Pharmacy Res Vol 30 2013, pp.619–626
- ⁶ G. Samasca, G. Sur et al. Gastroenterology Hepatology Bed Bench. Vol 7 2014, pp.139–143
- ⁷ K. Makharia. Expert Opinion on Pharmacotherapy Vol 12 2014, pp.1-6
- ⁸ Kalle Kurppa. Expert Opinion on Investigational Drugs Vol 23 2014, pp. 3-10
- ⁹ Santiago Vivas Alegre, José María Ruiz de Morales. Gastroenterología y Hepatología Vol 31 2008, pp. 311-312
- ¹⁰ Ikram Nasr, Iman Nasr et al. F1000 Faculty Collection Vol 5 2016, pp.44
- ¹¹ Daum , Ipczynski et al. Digestion Vol 71 2006, pp.60-68
- ¹² F. Moscoso. Revista Médica Clínica Condes Vol 26 2015, pp. 613-627
- ¹³ Formulario Nacional de Cuba (acceso en el 18 de abril de 2017)
- ¹⁴ Jamma, Leffler et al. Journal Clinic Gastroenterology Vol 45 2011, pp. 30-33
- ¹⁵ Kanenguiser, Goyheneche, Filinger. Latin American journal pharmcy Vol 22 2003, pp. 255
- ¹⁶ www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas (acceso el 17 abril 2017)
- ¹⁷ Hernández. Tratado de Medicina farmacéutica, Ed.Panamericana, 2011, páginas 106-114

-
- ¹⁸ Nidhi, Twaddell et al. ACG Case Rep J Vol 2 2015, pp.121–123
- ¹⁹ Rowinski , Christensen.Dan Med J Vol 63 2016 Dec;63(12), pp. 307
- ²⁰ Al-Toma, Goerres et al. Clinicic Gastroenterology Hepatology Vol 4 2006, pp. 1322-1327
- ²¹ Tack, Verbeek et al. World Journal of Gastroenterology Vol 17 2011, pp. 506-513
- ²² Vivas, Ruiz de Morales et al. Gastroenterología y Hepatología Vol 354 2008, pp. 2514
- ²³ Visser, Roessel et al. Blood Vol 109 2007, pp. 2243-2249
- ²⁴ Lähdeaho, Kaukinen et al. Gastroenterology Vol 146 2014, pp. 1649–1658
- ²⁵ Szaflarska-Popławska. Przegląd Gastroenterologiczny Vol 10 2015, pp. 12–17
- ²⁶ Siegel, Garber et al. Digestive diseases and sceinces Vol 57 2012, pp. 440-50
- ²⁷ Patente WO2014116871 A1 publicado en 2014.
- ²⁸ <http://bciq.biocentury.com/products/at-1001> (acceso 5 mayo 2017)
- ²⁹ Szaflarska-Popławska. Przelgald Gastroenterologiczny Vol 10 2015, pp.12-7
- ³⁰ Patente US8034776 B2 publicado 2007
- ³¹ Patente US20160022760 A1 publicado en 2016
- ³² Kalle Kurppa. Expert Opinion on Investigational Drugs Vol 23 2014, pp. 3-10
- ³³ Pinier, Fuhrmann. The gastroenterology Vol 142 2011, pp.316–325
- ³⁴ Patente US8784792 B2 publicado en 2014
- ³⁵ <http://www.immusant.com/clinical-development> (acceso 9 mayo 2017)
- ³⁶ Patente US9464120 B2 publicado en 2016