



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ENFERMEDAD CELÍACA**

Autor: Almudena Moral Pra

Fecha: Junio 2019

Tutor: Fernando Escrivá Pons

## CONTENIDO

1	RESUMEN.....	2
2	PALABRAS CLAVE .....	2
3	INTRODUCCIÓN.....	3
4	OBJETIVOS.....	5
5	MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	6
6.1	Antecedentes.....	6
6.2	Epidemiología .....	6
6.3	Patogenia .....	7
6.4	Manifestaciones clínicas .....	8
6.5	Grupos de riesgo:.....	8
6.6	Diagnóstico .....	9
6.7	Tratamiento .....	10
6.8	Forma refractaria.....	11
6.9	Complicaciones.....	12
6.10	Áreas de investigación .....	12
7	CONCLUSIÓN.....	15
8	BIBLIOGRAFÍA.....	16

## 1 RESUMEN

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune y sistémica, desencadenada por el gluten, que afecta al 1% de la población. Se caracteriza por un daño a nivel intestinal que incluye: inflamación, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. Las manifestaciones clínicas pueden ser intestinales o extraintestinales, predominando las primeras en los niños y las últimas en los adultos. Existe una predisposición genética, siendo imprescindible para desarrollar la enfermedad la presencia de los alelos que codifican para HLA DQ2 o DQ8.

En las personas que padecen esta patología se originan, tras el consumo de gluten, unos péptidos resistentes a la degradación gástrica, intestinal y pancreática. Estos péptidos desencadenan una respuesta inmune tanto innata como adaptativa, contribuyendo ambas al daño intestinal.

El diagnóstico puede ser serológico, genético o mediante biopsia. Con respecto al serológico se analizan los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa, antiendomysio y antigliadina desamidada.

El único tratamiento existente hasta el momento consiste en una dieta sin gluten estricta de por vida, aunque se están desarrollando otras terapias que se encuentran aún en ensayos clínicos. Las más destacables son: una vacuna, fármacos que modulen las uniones estrechas del epitelio intestinal, terapia enzimática, infección por anquilostoma, inhibidores de la transglutaminasa 2, inhibidores de DQ2/DQ8, probióticos o polímeros secuestradores de gluten.

### ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune and systemic disease, triggered by gluten, which affects 1% of the population. It is characterized by damage at the intestinal level that includes: inflammation, atrophy of the villi and hyperplasia of the crypts. The clinical manifestations can be intestinal or extraintestinal, with the former predominating in children and the latter in adults. There is a genetic predisposition, being essential to develop the disease the presence of alleles that encode for HLA DQ2 or DQ8.

After gluten consumption, peptides resistant to gastric, intestinal and pancreatic degradation originate in people suffering from this pathology. These peptides trigger both an innate and adaptive immune response, both of which contribute to intestinal damage.

Diagnosis may be serological, genetic or biopsy. With respect to serological levels of antitransglutaminase, antiendomysium and antigliadin desamidada antibodies are analyzed.

The only existing treatment so far consists of a strict gluten-free diet for life, although other therapies are being developed that are still in clinical trials. The most notable are: a vaccine, drugs that modulate the narrow junctions of the intestinal epithelium, enzyme therapy, hookworm infection, transglutaminase 2 inhibitors, DQ2/DQ8 inhibitors, probiotics or gluten-sequestering polymers.

## 2 PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca, gluten, transglutaminasa 2, HLA-DQ2, tratamiento.

*Celiac disease, celiac sprue, gluten, transglutaminase 2, HLA-DQ2, treatment.*

### 3 INTRODUCCIÓN

El trigo, la cebada y el centeno contienen proteínas en el endosperma que se pueden clasificar dentro de cuatro grupos: albúminas, globulinas, gliadinas y gluteninas (1).

El gluten engloba a todas las prolaminas (proteínas con alto contenido de prolina) de estos cereales, que se agrupan en dos fracciones: gliadinas, solubles en alcohol, y gluteninas, insolubles en alcohol; se caracterizan porque tienen altos niveles no solo de prolina sino también de glutamina. Los niveles elevados de prolina las hacen resistentes a la degradación por las proteasas intestinales. Estas proteínas sirven como fuente de nitrógeno y carbono para el crecimiento de la plántula durante la germinación. Las gliadinas contienen la mayor parte de los productos tóxicos ya que no sufren una degradación total por parte de las enzimas intestinales, pero sí una degradación parcial que origina una mezcla de péptidos; éstos conducen a un aumento de la permeabilidad intestinal e inducen una respuesta inmunológica (1-5).

Cuando ingerimos la gliadina se produce un péptido de  $\alpha$ -gliadina de 33 aminoácidos. Este péptido pasa a la lámina propia por un mecanismo desconocido, donde se une al receptor de quimioquina CXCR3 y se produce la liberación de zonulina. Esta proteína activa señales intracelulares que abren las uniones estrechas intestinales y aumentan la permeabilidad. Estas uniones son estructuras dinámicas que controlan la permeabilidad paracelular mediante la reorganización citoesquelética (2).

Una vez que el péptido ha atravesado la barrera epitelial, la enzima transglutaminasa 2 lo desamida y lo deja con carga negativa. La molécula así modificada es capaz de activar linfocitos T CD4 produciendo una respuesta inflamatoria (6,7).

El gluten puede producir diversas enfermedades:

- Enfermedad celíaca: es una patología autoinmune y sistémica caracterizada por una intolerancia permanente al gluten que solo se puede dar en organismos genéticamente predispuestos; afecta principalmente al aparato digestivo, aunque no de manera exclusiva. Por lo tanto se pueden presentar manifestaciones clínicas tanto intestinales como extraintestinales en función de la edad a la que se haya diagnosticado. Las intestinales predominan en niños y las extraintestinales en adultos (1,8,9).

Para desarrollar la enfermedad celíaca es imprescindible que el paciente presente los alelos que codifican para las moléculas HLA-DQ2 y/o DQ-8 (6,8,10).

Se trata de una intolerancia al gluten que cursa con una atrofia de la mucosa del intestino delgado superior que consiste en: inflamación crónica y difusa, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. Esto se traduce en una disminución del área de superficie de absorción y por lo tanto en una absorción incompleta de los nutrientes (3,7,9).

Es una patología de curso crónico y permanente, cuyo tratamiento consiste en suprimir el gluten de la dieta durante toda la vida con el fin de prevenir la malignización, su complicación más grave (2,11).

- Sensibilidad al gluten no celíaca: abarca a aquellas personas que tienen síntomas que remiten tras una dieta sin gluten en ausencia de enfermedad celíaca o alergia al trigo (12).

Las manifestaciones clínicas son iguales a las de la enfermedad celíaca y se sabe que son producidas por el gluten. Es por eso por lo que para diagnosticar esta enfermedad hay que descartar que el paciente sufra enfermedad celíaca o alergia al trigo (1,8,13).

A pesar de la similitud de la clínica con la que se produce en la enfermedad celiaca, son más comunes las manifestaciones extradigestivas, como erupciones cutáneas, fatiga o dolores articulares (1).

La diferencia con la enfermedad celíaca consiste en que no suelen encontrarse alteraciones en las biopsias intestinales y solo el 50% de los pacientes presentan los genes que codifican para HLA DQ2 o DQ8. Además el diagnóstico es complicado ya que no existen biomarcadores específicos para esta enfermedad. Por lo tanto, se diagnostica descartando la presencia de enfermedad celíaca y alergia al trigo mediante pruebas serológicas y biopsias (1,13).

El tratamiento también es el mismo: una dieta sin gluten, que puede ser para toda la vida o solo durante un periodo de tiempo determinado (1,13).

- Alergia al trigo: es una reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E. Tras la ingesta de trigo aparecen los síntomas a los minutos-horas, que pueden ser consecuentes a un contacto por vía digestiva o cutánea. En el primer caso pueden darse síntomas tanto cutáneos como respiratorios o digestivos y si es por vía cutánea predominan los de tipo cutáneos (1,8).

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de IgE en sangre, pruebas cutáneas o pruebas de provocación con el alérgeno. Deben efectuarse en un centro sanitario y de forma controlada, debido al riesgo de reacción anafiláctica (1).

	ENFERMEDAD CELÍACA	SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA	ALERGIA AL TRIGO
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Enfermedad autoinmune y sistémica caracterizada por una intolerancia permanente al gluten en individuos genéticamente predispuestos.	Patología caracterizada por síntomas intestinales y extraintestinales en individuos que no presentan enfermedad celíaca ni alergia al trigo.	Reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E que aparece tras la ingesta de gluten.
<b>GENÉTICA</b>	HLA-DQ2 y DQ8 (95% de los casos)	Desconocida	No hay predisposición genética
<b>DAÑO INTESTINAL</b>	Atrofia de la mucosa del intestino delgado con: inflamación, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas.	No suele haber daño intestinal. A veces puede haber un aumento de los linfocitos intraepiteliales.	No presenta (solo presencia de eosinófilos en la lámina propia)
<b>SÍNTOMAS</b>	Tanto intestinales como extraintestinales, en función de la edad en la que se haya diagnosticado.  En niños predominan las intestinales y en adultos las extraintestinales.	Igual que las de la enfermedad celíaca, predominando las extraintestinales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contacto con el gluten por vía digestiva: síntomas cutáneos, respiratorios y digestivos.</li> <li>• Contacto con el gluten por vía cutánea: síntomas cutáneos.</li> </ul>
<b>DIAGNÓSTICO</b>	Combinación de la clínica, estudios serológicos, estudios genéticos y estudios histológicos.	Descartar la enfermedad celíaca y la alergia al trigo.	Determinación de IgE en sangre.
<b>TRATAMIENTO</b>	Dieta sin gluten durante toda la vida.	Dieta sin gluten durante toda la vida o durante un determinado periodo de tiempo.	Eliminación del trigo de la dieta, antihistamínicos, cromoglicato sódico o inmunoterapia.

Tabla 1. Comparativa entre las diferentes enfermedades relacionadas con el gluten.

## 4 OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Llevar a cabo un estudio de la enfermedad celíaca basado en una búsqueda de carácter bibliográfico mediante la cual, tras la lectura y análisis de textos especializados, redactar de forma sintética los conocimientos adquiridos y, a continuación, concretar las principales conclusiones.
2. Analizar las líneas de investigación existentes cuyo objetivo es encontrar un tratamiento farmacológico para esta enfermedad.

## 5 MATERIAL Y MÉTODOS

El explorador de bibliografía utilizado para la realización de este trabajo fue Google Académico, ya que permite una búsqueda científica más fiable que otros de carácter general, ordena los resultados según las citas recibidas y el índice H del autor, y facilita tanto el acceso como la recopilación de información al permitir seleccionar aquellos artículos disponibles a través de la Universidad Complutense y guardar las referencias mediante *RefWorks*. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Accesibilidad: posibilidad de tener acceso al documento mediante la biblioteca de la UCM.
- Idioma: inglés y castellano.

## 6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Antecedentes

La enfermedad fue descrita por primera vez hace aproximadamente 2.000 años por un médico de Capadocia llamado Aretaeus, que la designó como “el que padece del intestino”. No fue hasta 1888 cuando el pediatra inglés Samuel Gee, del Hospital de San Bartolomeo en Londres, publicó *On the coeliac affection*, trabajo en el que describía la enfermedad celiaca y en el que también reconocía que el término celíaco fue utilizado por primera vez por Aretaeus. El término celíaco viene de la palabra griega *κοιλιακος* que significa abdomen, en referencia a la distensión abdominal que presentaban los niños con esta enfermedad (2,14,15).

La causa fue descubierta en 1941 por el pediatra holandés Willian Dicke, quien observó, durante la Segunda Guerra Mundial, que los niños hospitalizados con diarrea crónica y desnutrición mejoraban de los síntomas al retirarles el gluten de la dieta (16).

Al principio se consideraba que era una patología rara y que afectaba solamente a niños de raza blanca, pero ese concepto ha evolucionado: en la actualidad se acepta que se puede desarrollar a cualquier edad y en cualquier raza (16).

### 6.2 Epidemiología

Se trata de una enfermedad con una distribución universal uniforme. Su prevalencia es del 1% de la población con las tasas más altas en Suecia y Finlandia (1,9,12,16).

Existe una mayor incidencia de casos en la primera y la cuarta década de la vida y afecta más a mujeres que a hombres en una proporción 2/1 (1,9).

Es una patología infradiagnosticada. Se estima que únicamente un 10% de los casos se encuentran diagnosticados (existen 5-10 casos que no lo están, por cada caso positivo), aunque las cifras publicadas dependen de la manera en que se busque la enfermedad (1,16).

### 6.3 Patogenia

La enfermedad celíaca requiere de la combinación de factores genéticos y ambientales para que se inicie (11).

La enfermedad no se desarrolla a no ser que la persona presente alelos para las proteínas HLA-DQ2 o HLA-DQ8, codificadas en el cromosoma 6. Más del 95% de los pacientes expresan la proteína HLA-DQ2 y el resto HLA-DQ8. La presencia de estos alelos es necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad, ya que se estima que entre el 30 y 40% de la población general los presentan mientras que solo el 1% experimenta la enfermedad celíaca. Un 5% de los afectados no posee estos antígenos de histocompatibilidad por lo que puede haber otros que aún desconocemos. La influencia genética se explica por la alta tasa de prevalencia (10%) entre los familiares de primer grado con enfermedad celíaca (4,6,9,10).

Al ingerir gluten hay ciertas partes componentes de la gliadina que no se degradan y se forman péptidos resistentes a la degradación por el jugo gástrico, pancreático e intestinal. Estos péptidos atraviesan la barrera epitelial intestinal ya que producen, a través de la zonulina, un aumento de su permeabilidad. A continuación se produce una respuesta inmune tanto innata como adaptativa (16):

- Respuesta inmune adaptativa: las células presentadoras de antígenos que tienen moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de tipo II DQ2 o DQ8 reconocen a los péptidos de gliadina no digeridos. A continuación son presentados a los linfocitos T CD4+ de la lámina propia, que se activan y producen citoquinas proinflamatorias tales como interferón  $\gamma$ , metaloproteasas o factor de crecimiento de queratinocitos, siendo este último el causante del aumento de la proliferación de enterocitos. Los linfocitos T CD4+, además, activan células B que conducen a la producción de autoanticuerpos frente a la transglutaminasa tisular (4-6,16).

La enzima transglutaminasa 2 desamida los péptidos de gliadina. Esta enzima se presenta en muchos tejidos y órganos diferentes y desamida las glutaminas en ácido glutámico, aumentando así el potencial de unión a DQ2/DQ8. Durante este proceso se generan anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular a través de mecanismos desconocidos (3,4,12).

- Respuesta inmune innata: se caracteriza por una expresión aumentada de interleucina 15 por parte de los enterocitos. Esto lleva a la activación y proliferación de linfocitos intraepiteliales citotóxicos que expresan un receptor específico, el NK-G2D. Estos linfocitos activados destruyen células del epitelio intestinal que tengan en su superficie el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I MIC-A, molécula inducida por el estrés (5,6,16).

Esta respuesta inmune contribuye a que se produzca una hiperplasia de las criptas y una atrofia de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado.

Existen también algunos factores ambientales que pueden acelerar la aparición de la enfermedad, como la administración de gluten antes de los cuatro meses de edad, la cantidad de gluten en el momento de la introducción o algunas infecciones gastrointestinales como las causadas por rotavirus. La lactancia materna retrasa la aparición de la enfermedad. Se ha visto que los pacientes que están con lactancia materna en el momento de introducción de gluten en la dieta tienen un 50% menos de posibilidades de presentarla que aquellos que no lo están.



Se ha comprobado que la manera en la que se produce el parto también influye, siendo la cesárea la que más riesgo ofrece al niño de desarrollar la enfermedad celíaca; se cree que esto es debido a la diferencia de la microbiota bacteriana encontrada entre niños con parto vaginal y aquellos con cesárea (6,11,12,16-18).

#### **6.4 Manifestaciones clínicas**

La enfermedad celíaca es una patología sistémica. Es por eso que las manifestaciones pueden ser tanto intestinales como extraintestinales. Dichas manifestaciones son muy variables y dependen de la edad a la que se inicie la enfermedad (1,6,8,11).

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los síntomas se producen por la malabsorción de nutrientes y esto puede ser causado por otras patologías que perjudiquen la absorción intestinal, por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial (19).

En niños son más comunes las manifestaciones intestinales, siendo las predominantes las siguientes: diarrea, pérdida de peso y retraso de crecimiento, denominándose por ello tríada característica. También se puede producir hinchazón y dolor abdominal e incluso estreñimiento (8,16).

Sin embargo si la enfermedad comienza en la edad adulta son más comunes las manifestaciones extraintestinales, producidas por la deficiencia de nutrientes y la inflamación inducida por la respuesta inmune adaptativa que se propaga a otros órganos. Estas manifestaciones son: anemia ferropénica (producida por una deficiencia de absorción del hierro), fatiga, osteoporosis (favorecida por la malabsorción de calcio y vitamina D), dermatitis herpetiforme, urticaria, psoriasis, aborto espontáneo e incluso manifestaciones neurológicas. La diarrea aparece en menos del 50% de los pacientes y la pérdida de peso no es común (4,8,12,16).

De acuerdo con lo anteriormente descrito la enfermedad celíaca se clasifica en:

- Forma típica: con síntomas intestinales, es la forma más frecuente en niños (14).
- Forma atípica: la común en el adulto, con síntomas intestinales y/o extraintestinales (14).

#### **6.5 Grupos de riesgo**

Existen pacientes que presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad y sobre estos hay que tener un mayor índice de sospecha (9,14,16):

- Familiares de primer grado de un caso confirmado (con una prevalencia del 12%). Los familiares de primer grado que son homocigotos de HLA DQ2 tienen un riesgo particularmente alto, con un 26% de posibilidades de desarrollar enfermedad celíaca (12).
- Pacientes con alteraciones genéticas como síndrome de Down (con una prevalencia del 5-12%), síndrome de Turner, síndrome de Williams, etc.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o enfermedades tiroideas, ya que están asociadas con los mismos haplotipos HLA que la enfermedad celíaca (12).

## 6.6 Diagnóstico

Para diagnosticar la enfermedad celíaca es necesario que el médico sospeche de su existencia por las manifestaciones clínicas que presenta el paciente, por ser familiar de primer grado de un paciente celíaco ya confirmado o por pertenecer a uno de los grupos de riesgo, teniendo en cuenta la amplia variedad de rasgos clínicos que puede presentar la enfermedad. Las manifestaciones clínicas pueden servir para sugerir un diagnóstico pero nunca para confirmarlo. Un diagnóstico definitivo es una combinación de la clínica, estudios serológicos, estudios genéticos y la histología por medio de una biopsia intestinal, además de la observación de la mejoría de la sintomatología tras una dieta sin gluten (2,7,16).

Se recomienda realizar estas pruebas en pacientes con familiares de primer grado que presenten la enfermedad, en diabéticos de tipo 1 si presentan síntomas que muestren evidencia de enfermedad celíaca, y en pacientes con síntomas propios de la enfermedad o con síntomas de malabsorción, ya que la enfermedad celíaca, por la pérdida de la superficie de absorción, es una de las causas más comunes de esa alteración crónica (7,14).

Es imprescindible realizar todas las pruebas mientras el paciente está consumiendo gluten y tener en cuenta que no existe ninguna que sea concluyente o que permita excluir la enfermedad de forma definitiva (2,7).

- Pruebas serológicas: actualmente se disponen de varios marcadores serológicos como: anticuerpos dirigidos contra la transglutaminasa tisular 2 (TG-t), anticuerpos antiendomiso (AEM) y anticuerpos antigliadina desamidada (8,10,14,16).

En los pacientes sintomáticos lo primero que se debe hacer es la medida de los anticuerpos anti- transglutaminasa 2 (anti-TG2) de tipo IgA, método de alta sensibilidad (90-98%) y especificidad (94-97%). Entre el 3 y el 7% de los pacientes con enfermedad celíaca tienen deficiencia de IgA, es por eso por lo que en estos casos se deben medir los mismos anticuerpos en sus formas IgG. Es el test de elección en mayores de 2 años. Existen otras enfermedades autoinmunes que se han relacionado con altos niveles de estos anticuerpos; por ello el diagnóstico debe confirmarse mediante la determinación de anticuerpos antiendomiso (7,10,14,16).

Otros anticuerpos utilizados son los antiendomiso, que tienen alta sensibilidad (85-98%) pero sobre todo una altísima especificidad (97-100%) ya que reconocen epítomos de la transglutaminasa-2 específicos de la enfermedad celíaca. Pero no se debe utilizar únicamente este test ya que puede tener una interpretación subjetiva debido a que su evaluación requiere de la utilización de un microscopio (8,10,16).

Por último, están los anticuerpos frente a los péptidos de gliadina desamidados que son de la clase IgG; son útiles cuando el paciente tiene un déficit de IgA, aunque son menos específicos que los anteriores. No es recomendable en pacientes mayores de 2 años debido a la baja especificidad (82-95%) y sensibilidad (75-90%). Esta prueba se utiliza cuando los otros anticuerpos son negativos o en pacientes menores de 2 años, ya que suele ser el primer anticuerpo en positivizarse. (6-8,10,16).

- Pruebas genéticas: el 90% de los pacientes presentan el HLA-DQ2 y el 5-10% restante el HLA-DQ8. Se realiza la determinación de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 cuando existen discrepancias entre los estudios serológicos y los histológicos ya que, si es negativa, se puede descartar la enfermedad en la mayoría de los casos (8,10,16).

- Biopsia intestinal: la biopsia es útil para el diagnóstico en casos dudosos pero hay que tener en cuenta que no es imprescindible la presencia de atrofia vellositaria para confirmar el diagnóstico y que dicha atrofia puede presentarse en diversos procesos intestinales, como la enfermedad de Crohn o el linfoma intestinal entre otros. Hay que realizarla cuando al menos uno de los anticuerpos está elevado, para confirmar el diagnóstico o cuando la clínica es muy sugerente aunque los anticuerpos sean negativos (10,14,16).

Las biopsias se realizan mediante endoscopia, ya que permite ver el estómago y el duodeno. Suele ser necesario tomar varias muestras debido a que la lesión puede ser parcelar (14,16).

Los cambios histológicos asociados son: un aumento de los linfocitos intraepiteliales, atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas (8).

En los pacientes asintomáticos o en aquellos que pertenecen a un grupo de riesgo lo primero a realizar es un estudio genético ya que si éste es negativo se puede excluir el diagnóstico y no es necesario realizar más pruebas. Sin embargo, si resulta positivo se deben llevar a cabo mediciones serológicas y en caso de duda practicar una biopsia intestinal (10).

Las biopsias se clasifican anatomo-patológicamente según la descripción realizada por Marsh en 1992 (16,20,21):

- Estadio 0: Biopsia normal, sin cambios.
- Estadio 1: Biopsia con únicamente un aumento de linfocitos intraepiteliales. Se puede observar una lesión de tipo 1 en pacientes que siguen una dieta sin gluten pero que aún ingieren cantidades mínimas de gliadina o en aquellos en los que la remisión aún no está completa.
- Estadio 2: Biopsia con hiperplasia de las criptas e inflamación en la lámina propia.
- Estadio 3: Biopsia con atrofia vellositaria, que se subclasifica en función de la intensidad de la lesión en: leve (3a), moderada (3b) o intensa (3c).
- Estadio 4: Consiste en una lesión hipoplásica muy rara y difícil de observar.

## 6.7 Tratamiento

No existe tratamiento farmacológico. El único posible es dietético y consiste en suprimir de la dieta los alimentos que contengan gluten. Lo primero que se consigue es la mejoría clínica al cabo de unos días o de pocas semanas, a continuación se produce la normalización serológica y por último la recuperación histológica que puede tardar meses o años en lograrse (2,6,10-12,16).

La dieta sin gluten debe mantenerse estrictamente y de por vida pero es importante aclarar que la cantidad de gluten debe estar por debajo de un determinado punto de corte y no necesariamente ausente por completo. La cantidad máxima de gluten admisible, determinada por el *Codex alimentarius*, creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), es de 20 miligramos por kilogramo de producto. Los pacientes suelen tener problemas, ya que es caro mantener esta dieta y puede presentar inconvenientes sociales en celebraciones o comidas fuera de casa (2,12).

Cada 6 a 12 meses después de iniciar la dieta sin gluten se deben medir los anticuerpos específicos para ver la mejoría hasta que los niveles se normalicen (8).

Con el seguimiento de esta dieta se evitan las posibles complicaciones derivadas del consumo de gluten (10,11,16).

Son seguros los productos naturales no manufacturados, como: frutas, hortalizas, carnes, tubérculos, leche, huevos o pescados. Además, hay que tener cuidado con el gluten oculto que puede haber en la avena, salsas, medicamentos o en las carnes procesadas (10,12).

Se está investigando en diversas alternativas, como: uso de enzimas recombinantes que digieran los péptidos tóxicos de gliadina, mejora de las uniones estrechas en el epitelio intestinal con fármacos como el acetato de larazotide, una vacuna para inducir tolerancia al gluten y bloqueadores de la actividad inmunológica, inhibiendo las proteínas HLA DQ2 y DQ8 o la transglutaminasa tisular (12,16).

Si la dieta sin gluten no produce una mejoría clínica o histológica se debe revalorar el diagnóstico inicial. También hay que considerar la probabilidad de que el paciente no se adhiera a la dieta (6).

### **6.8 Forma refractaria**

Ocurre en un 5% de los pacientes y consiste en una persistencia de los síntomas y de la atrofia de las vellosidades intestinales a pesar de cumplir estrictamente la dieta sin gluten durante al menos 12 meses. Para asegurarse de que se está ante una enfermedad celíaca refractaria hay que descartar primeramente que el paciente sufra otra enfermedad que también curse con atrofia vellositaria (6,8,16,22).

La falta de respuesta a la dieta sin gluten puede ser de tipo clínico o histológico. En el caso de la clínica, persisten ciertos síntomas como diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso. Y en el caso de la histológica persisten los daños producidos en la mucosa intestinal, observados mediante la biopsia. La persistencia de la atrofia vellositaria se ha relacionado con un mayor riesgo de trastornos linfoproliferativos y del desarrollo de osteoporosis (12,16,23).

Estas formas refractarias se clasifican en dos tipos, en función del fenotipo linfocitario intraepitelial; en el tipo 1 existe un fenotipo normal y en el tipo 2 se encuentra alterado. Esta última es la más grave y la que lleva a la mayor complicación de la enfermedad celíaca, el linfoma de células T asociado a enteropatía (6,16,18,23).

La causa más común consiste en una ingesta mínima de gluten en la dieta que pasa inadvertida (23).

Tratamiento: el primer paso es realizar una evaluación de la dieta del paciente, para excluir la posibilidad de una ingesta involuntaria de gluten. En la mayor parte de los casos es necesario un tratamiento con glucocorticoides. Si el paciente es resistente al glucocorticoide se pueden utilizar inmunosupresores, pero no se han realizado ensayos controlados. Hay que tener precaución con estos, puesto que pueden enmascarar los síntomas y signos del linfoma de células T asociado a enteropatía y complicar así su diagnóstico (16,23).

## 6.9 Complicaciones

La ingesta continuada de gluten y el retraso diagnóstico son los principales factores que se relacionan con la aparición de complicaciones, tales como un mayor riesgo de anemia, infertilidad, osteoporosis y linfoma intestinal. Pacientes con enfermedad celíaca tienen un mayor riesgo de cáncer que la población general, principalmente de carcinomas esofágicos y faríngeos, adenocarcinomas de intestino delgado y linfomas no Hodgkinianos de células B o T ya sean intestinales o extraintestinales (4,6,8,9,16).

Además, las personas con enfermedad celíaca presentan mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes (12).

## 6.10 Áreas de investigación

- Vacuna: gracias al descubrimiento de los epítomos del gluten responsables de la respuesta inflamatoria se ha desarrollado la vacuna Nexvax2, cuyo objetivo es cambiar la respuesta de los linfocitos T de proinflamatorios a reguladores. Estudiando la molécula de gliadina se descubrieron los péptidos que provocaban la mayor parte de la respuesta inflamatoria y se desarrolló con ellos la vacuna, que consiste en tres péptidos sintéticos de 15 o 16 aminoácidos. Se realizó un estudio en ratones transgénicos HLA-DQ2 positivos en los que fueron inyectados estos péptidos y se observó que disminuía en ellos la producción de interleucina-2 e interferón  $\gamma$ , así como la proliferación de linfocitos T CD4+ (5,24-26).

A continuación se realizaron ensayos clínicos que se encuentran en fase II y se observó que muchos de los pacientes tenían efectos adversos gastrointestinales tras la primera administración a dosis altas, tales como náuseas, vómitos o dolor abdominal (5,24,25).

Las limitaciones de este estudio son dos: a) que solo se han realizado pruebas en pacientes HLA-DQ2 positivos, siendo necesario investigar a los pacientes DQ-8 positivos, y b) que los objetivos se centran en demostrar la seguridad, siendo necesario probar también la eficacia (5,24-26).

- Fármacos que modulen las uniones estrechas del epitelio intestinal:

Acetato de lazarotide: octapéptido derivado de una toxina secretada por *Vibrio Cholerae* que se diseñó para ser utilizado juntamente con una dieta sin gluten. Reduce el transporte paracelular de gluten a la lámina propia, al inhibir la apertura de uniones estrechas por bloqueo del receptor CXCR3 de zonulina, limitando la inflamación. Se han realizado estudios en los que los pacientes fueron tratados al azar con acetato de lazarotide o placebo y recibieron 2,7 gramos de gluten al día durante 6 semanas. Se analizó en los pacientes la permeabilidad intestinal mediante la relación lactulosa/manitol en orina, los síntomas clínicos aplicando una escala de calificación y también los anticuerpos antitransglutaminasa. Se observó que el fármaco redujo la respuesta inmune y los síntomas y fue bien tolerado, pero no se observaron diferencias en la relación lactulosa/manitol entre ambos grupos (5,26-28).

- Terapia enzimática: las gliadinas, por su alto contenido en prolina y glutamina, son resistentes a las enzimas digestivas. En base a ello se han diseñado endopeptidasas estables a pH gástrico que lo degradan en fragmentos no inmunogénicos. Las prolil endopeptidasas hidrolizan el extremo carboxilo terminal de los residuos internos de

prolina y se pueden encontrar en varios organismos como bacterias, hongos o insectos (5,29,30).

La fórmula más avanzada que se está estudiando consiste en la combinación de dos proteasas, una derivada de *Sphingomonas capsulata* que reconoce residuos de prolina y otra derivada de la cebada que reconoce residuos de glutamina. Este sistema se denomina ALV003 y se ha observado, en ensayos clínicos de fase I y II, que disminuye el daño histológico en los pacientes celíacos a los que se les había administrado gluten; pero falta por determinar la cantidad de gluten que es seguro ingerir en conjunto con las peptidasas (5,26,29-31).

- Infección por anquilostoma: las infecciones crónicas, incluyendo las parasitarias intestinales, ayudan a regular el sistema inmune y a prevenir enfermedades autoinmunes. Se han realizado estudios sobre la utilización de helmintos tales como tricocéfalos del cerdo (*Trichuris suis*) y la anquilostomiasis humana (*Necator americanus*). En un ensayo clínico que incluía la infección experimental con *Necator americanus* se dividió a 20 pacientes en dos grupos; unos recibieron placebo y en otros fue inyectada vía subcutánea la larva del parásito, una vez en la semana 0 y otra en la 12. En la semana 20 se les administró 16 gramos de gluten al día durante 5 días consecutivos y se observó que los sujetos que estaban infectados por el helminto tenían una reducción de la inflamación de la mucosa intestinal con disminución de interferón  $\gamma$ , interleucina 17 e interleucina 23, a pesar de que la sintomatología era similar en ambos grupos (5,26).

Años más tarde se realizó otro estudio en el que durante 52 semanas fueron infectados con larvas de *Necator americanus* 12 adultos con enfermedad celíaca que seguían una dieta sin gluten, y se les fue administrando gluten cada día con dosis que se incrementaban progresivamente. En este ensayo se observó que en los sujetos no había apenas lesión histológica e incluso que se producía en ellos una disminución de los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa (5,26).

- Inhibidores de la transglutaminasa 2: la transglutaminasa 2 juega un papel principal en la patogenia de la enfermedad celíaca desamidando los péptidos de gliadina no digeridos para aumentar así su afinidad por las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8, que se encuentran en células presentadoras de antígenos que activan a linfocitos T CD4+ y producen la respuesta inflamatoria. Se están realizando estudios in vitro de inhibidores de esta enzima que pueden ser reversibles, irreversibles o competitivos (5,26).

La cistamina es un inhibidor competitivo de la transglutaminasa. Se observó que al ser administrada en ratones bloqueaba la proliferación de linfocitos T en cultivos ex vivo de tejido duodenal de pacientes con enfermedad celíaca (5,32).

Otro producto es el llamado KCCC009, inhibidor irreversible que ha sido estudiado en roedores. Estos estudios demuestran una buena biodisponibilidad oral, una vida media corta y la inhibición de la transglutaminasa a nivel intestinal (5,32).

El problema de esta estrategia es que la transglutaminasa se encuentra en varios tejidos y juega un papel importante en la inflamación y en la cicatrización de las heridas. Es por ello que se está intentando conseguir la máxima especificidad posible de modo que solo se inhiba la transglutaminasa intestinal (5,26).

- Inhibidores de DQ2/DQ8: los péptidos de gliadina son presentados a los linfocitos T por células presentadoras de antígenos que tienen en su superficie moléculas HLA DQ2 o DQ8 y tras ello se produce la respuesta inmune adaptativa (4,5).

Es por esto que se han diseñado estructuras que puedan bloquear estas moléculas HLA y de esta manera prevenir la activación de los linfocitos T y la respuesta inmune que se produce en los pacientes celíacos. El estudio de estos compuestos se encuentra en fase preclínica. Este método se ha investigado en otras enfermedades asociadas a moléculas de HLA pero el principal problema consiste en conseguir que los fármacos lleguen al lugar de acción. En el caso de la enfermedad celíaca esto no supondría un problema ya que por vía oral estos compuestos podrían acceder con facilidad al epitelio intestinal (5,26,33).

El objetivo es bloquear el sitio de unión de los péptidos no digeridos de gliadina en las moléculas HLA DQ2 y DQ8. Como punto de partida se utilizó un péptido proveniente de la degradación parcial de la gliadina. Uno de los principales objetivos en el diseño de estos fármacos es conseguir que no sean ligandos de receptores de linfocitos T ya que si lo fueran podrían originar reacciones de hipersensibilidad. Esto se intenta lograr diseñando péptidos que dificulten esta unión, como los cíclicos, que se sabe que es difícil que sean reconocidos por los linfocitos T (33).

Para el diseño de estos fármacos se han utilizado diferentes estrategias. Una de ellas es la sustitución de dos residuos de prolina que no tienen importancia en la unión a HLA-DQ2 por residuos de azidoprolina y se observó que de esta manera tenían más afinidad por HLA-DQ2. También se diseñaron péptidos con grupos aldehído que eran bloqueantes de HLA-DQ2 e inhibidores reversibles de la transglutaminasa 2. En los estudios in vitro se ha comprobado que disminuye la producción de interferón  $\gamma$ , lo que significa que reduce la activación de los linfocitos T. Sin embargo esta estrategia tiene algunas complicaciones como conseguir que el fármaco atraviese el epitelio intestinal y llegue a la lámina propia, que es donde tiene que actuar, así como posibles efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad y problemas de inmunosupresión (5,26).

- Probióticos: se ha visto que los pacientes con enfermedad celíaca sufren una disbiosis (pérdida de microbiota intestinal) pero no se sabe si es una causa o una consecuencia de esta. Los pacientes que presentan la enfermedad, tanto activa como no activa, tienen concentraciones reducidas de *Bifidobacterium* y aumentadas de *Bacteroides*; por esa razón existen estudios que han intentado investigar el papel de *Bifidobacterium* en la patogénesis de la enfermedad y se ha visto que esta especie puede reducir el aumento de la permeabilidad intestinal producido por los péptidos de gliadina, así como regular a la baja la respuesta inmune inflamatoria. Se ha realizado un ensayo clínico en el que 22 adultos fueron tratados aleatoriamente con *Bifidobacterium infantis* o placebo a la vez que se administraban 12 gramos de gluten al día. Se midió la permeabilidad intestinal mediante la relación lactulosa/manitol en orina y se observó que no había cambios entre ambos grupos, pero sí que los pacientes en tratamiento con la bacteria tenían menos síntomas gastrointestinales. También se está valorando el uso de probióticos como fuente de endopeptidasas para degradar los fragmentos de gluten que no se digieren. Ciertas especies de *Lactobacillus* contienen unas endoproteasas que actúan sobre estos péptidos ricos en prolina y glutamina. A través de un estudio se ha demostrado que un producto fermentado con harina de trigo con gluten completamente degradado no es tóxico para los pacientes con enfermedad celíaca. Se ha desarrollado una mezcla de 8 bacterias

llamada VSL3 que ha demostrado hidrolizar los péptidos de gliadina no digeridos y tiene capacidad, mediante la estabilización de las uniones estrechas, de mejorar la función de la barrera epitelial (5,34,35).

- Polímeros secuestradores de gluten: se han propuesto para secuestrar el gluten en el intestino y que de esta manera no acceda a la lámina propia, para que disminuya la respuesta inmune producida por los péptidos de gliadina no digeridos. Uno de estos polímeros es el BL-7010 (poli-hidroxietil-metacrilato-co-estireno-sulfonato), que mediante estudios con ratones se ha visto que reduce la formación de los péptidos inmunogénicos ya que se une con alta eficacia a la gliadina a un pH similar al que hay en el estómago y en el duodeno. Se ha comenzado un ensayo clínico con este polímero cuya seguridad se ha demostrado (5,26,35).

## 7 CONCLUSIÓN

La celiaquía es una enfermedad en la que se produce una respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa como consecuencia de la ingesta de gluten. Esta respuesta conlleva la aparición de lesiones intestinales que dan lugar a una malabsorción de nutrientes, lo cual causa la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

La enfermedad celíaca se encuentra claramente infradiagnosticada, por lo que es importante un diagnóstico precoz de la misma. Para poder sospechar de su presencia es necesario tener en cuenta las variadas manifestaciones clínicas que puede producir y, además, conocer los grupos de riesgo. Tras una sospecha clínica hay que realizar la determinación serológica de anticuerpos antitransglutaminasa 2. Si la serología es positiva se debe llevar a cabo una biopsia duodenal, no siendo necesaria esta en los pacientes pediátricos con marcadores en sangre muy elevados, manifestaciones clínicas muy evidentes y un estudio genético positivo.

No existe tratamiento curativo. La única posibilidad es el mantenimiento de una dieta sin gluten estricta y de por vida. Es por ello que hay varias líneas de investigación abiertas para encontrar una alternativa farmacológica, tales como: una vacuna, antagonistas de la zonulina que reducen el transporte de gluten a la lámina propia, endopeptidasas que degradan el gluten en moléculas no inmunogénicas, infección con anquilostoma, inhibidores de la transglutaminasa 2 impidiendo la desamidación de la gliadina, inhibidores de DQ2 y/o DQ8 para que los péptidos de gliadina no digeridos no puedan ser presentados a los linfocitos, probióticos y polímeros que se unen al gluten y no permiten que acceda a la lámina propia.



## 8 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Quiles Blanco MJ, Naji MA, Abdel J, González Iglesias MJ. Enfermedad celíaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. *Nutrición hospitalaria* 2016;33:44-48.
- (2) Parada A, Araya M. El gluten: Su historia y efectos en la enfermedad celíaca. *Revista médica de Chile* 2010;138(10):1319-1325.
- (3) Siegel M, Bethune MT, Gass J, Ehren J, Xia J, Johannsen A, et al. Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. *Chem Biol* 2006;13(6):649-658.
- (4) Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000;18(1):53-81.
- (5) Veeraraghavan G, Leffler DA, Kaswala DH, Mukherjee R. Celiac disease 2015 update: new therapies. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2015;9(7):913-927.
- (6) Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731-1743.
- (7) Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656.
- (8) Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA* 2017;318(7):647-656.
- (9) Sáez ML, García RÁB, Almendros MT. Enfermedad celíaca. SESIONES HOSPITALARIAS 2011-2012 COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECÁRDENAS 2010:53.
- (10) Miranda Díaz M, Alonso Romero L, De Castro Ochoa M, Millán Jiménez A. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paediatrica* 2012;19(2):28-33.
- (11) Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. *Pediatrica Integral* 1995;1(2):124.
- (12) Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ* 2015;351:h4347.
- (13) Catassi C, Bai J, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5(10):3839-3853.
- (14) Araya QM, Parada DA. Poniendo al día la enfermedad celíaca. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2011;22(2):204-210.
- (15) del Castillo LO. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA (1). Samuel Gee. *Canarias Pediátrica* 2008;32(1):57-60.
- (16) Rodrigo L, Garrote JA, Vivas S. Enfermedad celíaca. *Med Clin* 2008;131(7):264-270.
- (17) Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367(25):2419-2426.

- (18) Guandalini S, Discepolo V. Celiac disease. Textbook of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition: Springer; 2016. p. 453-469.
- (19) Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115(1):211-216.
- (20) Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomedicine & pharmacotherapy* 2000;54(7):368-372.
- (21) Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):826-836.
- (22) Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175-1186.
- (23) Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000;119(1):243-251.
- (24) Di Sabatino A, Lenti MV, Corazza GR, Gianfrani C. Vaccine immunotherapy for celiac disease. *Frontiers in medicine* 2018;5:187.
- (25) Daveson AJM, Ee HC, Andrews JM, King T, Goldstein KE, Dzuris JL, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in celiac disease: safety, pharmacokinetics, and effects on intestinal histology and plasma cytokines with escalating dose regimens of Nexvax2 in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *EBioMedicine* 2017;26:78-90.
- (26) Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y Hepatología* 2018;41(3):191-204.
- (27) Kelly CP, Green P, Murray JA, Dimarino A, Colatrella A, Leffler DA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(2):252-262.
- (28) Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2016;9(1):37-49.
- (29) Schulz K, Giesler L, Linke D, Berger RG. A prolyl endopeptidase from *Flammulina velutipes* for the possible degradation of celiac disease provoking toxic peptides in cereal proteins. *Process Biochemistry* 2018;73:47-55.
- (30) Osorio CE, Wen N, Mejias JH, Liu B, Reinbothe S, von Wettstein D, et al. Development of wheat genotypes expressing a glutamine-specific endoprotease from barley and a prolyl endopeptidase from *Flavobacterium meningosepticum* or *Pyrococcus furiosus* as a potential remedy to celiac disease. *Functional & integrative genomics* 2019;19(1):123-136.
- (31) Ribeiro M, Nunes FM, Rodriguez-Quijano M, Carrillo JM, Branlard G, Igrejas G. Next-generation therapies for celiac disease: The gluten-targeted approaches. *Trends Food Sci Technol* 2018;75:56-71.

(32) Sulic A, Kurppa K, Rauhavirta T, Kaukinen K, Lindfors K. Transglutaminase as a therapeutic target for celiac disease. *Expert opinion on therapeutic targets* 2015;19(3):335-348.

(33) Bergseng E. Peptide binding to HLA-DQ2 and development of blocking agents for the treatment of celiac disease. 2008.

(34) Cristofori F, Indrio F, Miniello V, De Angelis M, Francavilla R. Probiotics in celiac disease. *Nutrients* 2018;10(12):1824.

(35) Serena G, Kelly CP, Fasano A. Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Gastroenterology Clinics* 2018.