



ESTRATEGIAS GALÉNICAS EN SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN ORAL: ENFERMEDAD CELÍACA

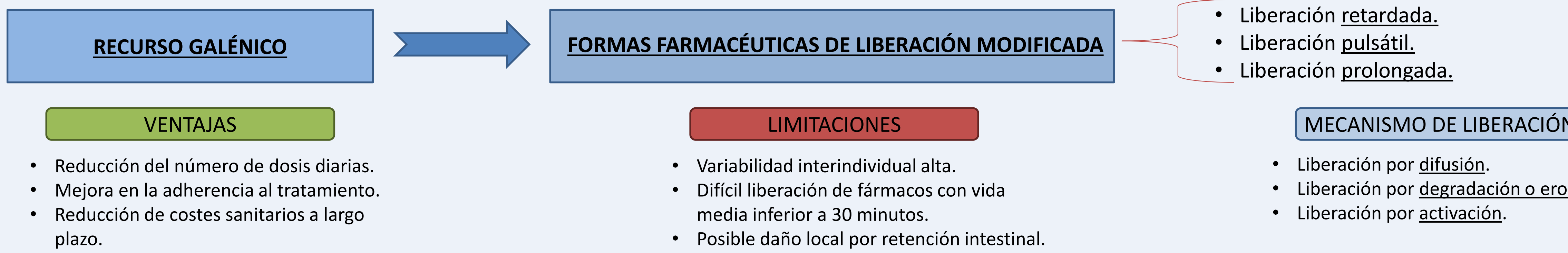
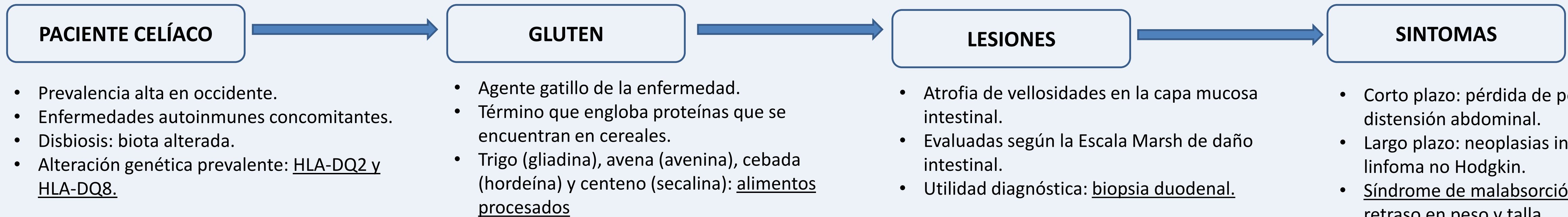
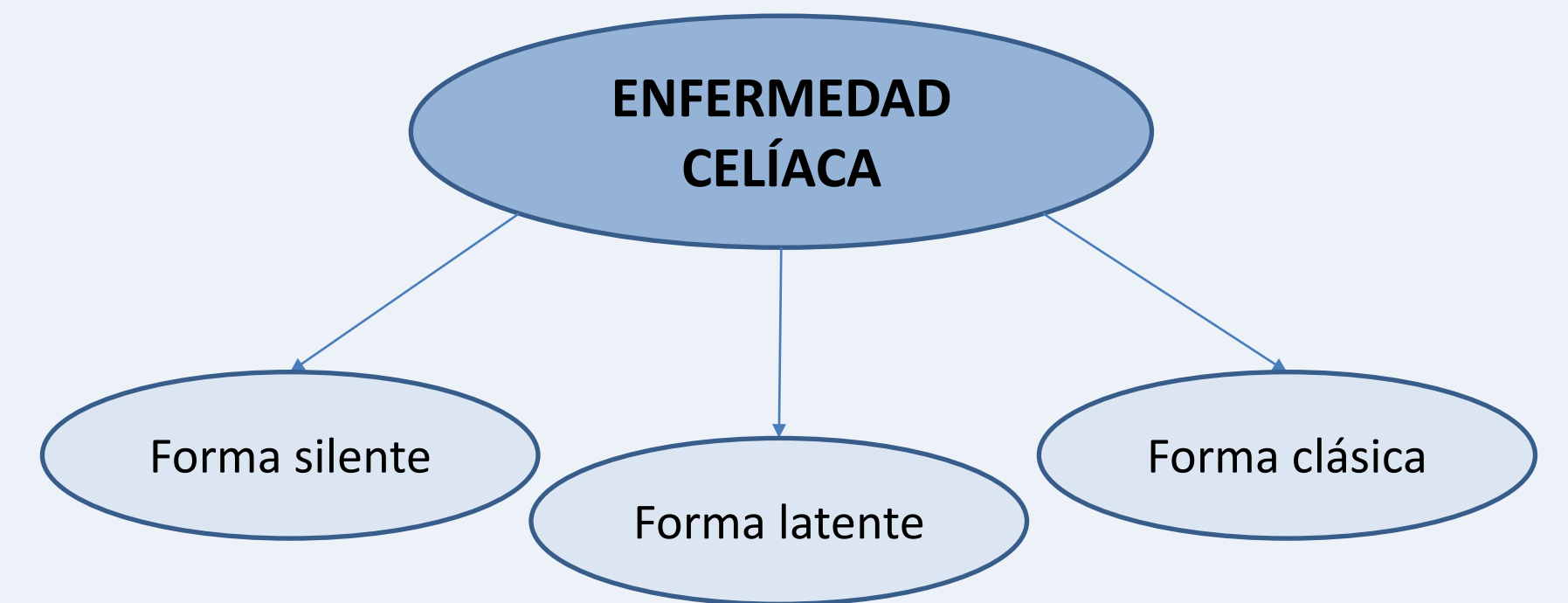
Autor: Javier Cerezo Garreta

Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia

INTRODUCCIÓN

Tabla 1: características de las enfermedades inflamatorias intestinales [1]

	Localización	Prevalencia	Clínica característica	Diagnóstico	Tratamiento actual
Colitis Ulcerosa	Mucosa del colon distal de forma <u>continua</u>	2/100.000	-Diarrea líquida y sanguinolenta -Dolor tipo cólico -Malabsorción	Observación por ileoscopia	Corticoides, antibióticos, Aminosalizilatos y <u>cirugía</u>
Enfermedad Crohn	Cualquier segmento de la boca al ano de forma <u>discontinua</u>	4,5/100.000	-Comienzo silente e insidioso -Dolor abdominal -Diarrea -Malabsorción	Observación por ileoscopia	Corticoides, antibióticos, Aminosalizilatos y <u>cirugía</u>
Enfermedad Celíaca	Intestino delgado <u>generalizado</u>	1/100	-Pérdida de peso y apetito -Diarrea -Malabsorción	Biopsia duodenal	Dieta sin gluten, y <u>tratamientos experimentales</u>



OBJETIVOS

- ✓ Estudio de los tratamientos de la E.C en investigación, de su estado de desarrollo y de los recursos galénicos que ayudan a su administración.
- ✓ Análisis de ventajas e inconvenientes de estos tratamientos.

MATERIALES Y MÉTODOS

- ✓ Consulta en libros de texto de tecnología farmacéutica.
- ✓ Consulta en artículos, revistas y libros de divulgación científica.
- ✓ Consulta de patentes.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 2: principales fármacos para el tratamiento de la E.C [2]

Fármaco	Fase ensayo clínico	Vía de administración y recurso galénico	Principal ventaja	Principal inconveniente
ALV-003	Fase II (terminada) Fase III (inicio)	<u>Oral</u> . Formas farmacéuticas gastrorresistentes con liberación pulsátil.	Avanzado estado de desarrollo y fácil administración	Tratamiento solo complementario a dieta
AT-1001	Fase II (desarrollo)	<u>Oral</u> . Formas farmacéuticas gastrorresistentes.	No actúa a nivel sistémico (seguro)	Efectividad muy reducida
[P(Hemaco-SS)]	Estudios in vivo Fase I (inicio)	<u>Oral</u> . En sistemas de partículas complejos (PSH1)	Actúa a nivel local	Unión a otras partículas como nutrientes.
NexVax2	Fase I (terminada) Fase II (inicio)	<u>Parenteral subcutánea</u>	Comodidad del tratamiento (menor número de dosis)	Excluye al 5% de paciente HLA-DQ2 negativos
Corticoides Ej: Budesonida	Fase II (desarrollo)	<u>Oral y parenteral</u>	Tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria	No tratamiento de base por efectos adversos sistémicos graves
Anti-citoquinas Ej: Infliximab	Estudios en casos individuales	<u>Parenteral</u>	Como alternativa en pacientes refractarios	Falta de ensayos clínicos hasta el momento
Inhibidor de transglutaminasa Ej: L682777	Ensayos clínicos in vitro (desarrollo).	¿Oral? ¿Parenteral?	Diana específica	Prematuridad de los estudios. Falta de datos de seguridad y eficacia.

AT-1001 [3]

Principio activo
Enzimas proil endopeptidasas (PEP):
• *Myxococcus xanthus*
• *Sphingomonas capsulae*
• *Flavobacterium meningosepticum*

Mecanismo
Ruptura enzimática

Diana
Péptidos de gluten:
• Glutenina
• Gliadina

Ensayo clínico
Forma farmacéutica de liberación pulsátil doble
Excipientes: Agentes osmóticos: manitol, sucrosa y NaCl; Estabilizantes: cistina, monoglicérol, TRIS y EDTA (secuestrante iónico); Antioxidantes: ácido cítrico y bisulfito sódico; Carbonato cálcico
Resultados: ✓ Mejora histológica; ✓ Buen perfil de seguridad (aprobado); × Sin mejora clínica

Utilidad
Utilidad complementaria a dieta sin gluten

Las dosis probadas en el ensayo clínico demuestran seguridad y eficacia según la dosis de gluten ingerida al día.

NEXVAX2 [4]

Principio activo
Terapia de base proteica compuesta por 3 péptidos:
• NPL001 (15aa)
• NPL002 (15aa)
• NPL003 (16aa)
Los péptidos derivan de gluten

Dato
20% de celíacos
Tolerancia al gluten

Mecanismo
Inducción de tolerancia por exposición de epítomos de gluten.

Diana
Linfocitos T CD4+

Ensayo clínico
Forma farmacéutica parenteral intradérmica
Composición: Volumen de 0,1mL; Cloruro sódico 0,9%; 1,5mg/mL de péptidos
Resultados: ✓ Actividad visceral; ✓ Seguridad (escalado de dosis); × Sin mejora clínica

Utilidad
Posible reinstauración indefinida de tolerancia

GLUCOCORTICOIDES [5]

Mecanismo
Inmunosupresión

Diana
Linfocitos B y T (CD4+).

Efectos secundarios sistémicos
Hipertensión arterial
Hiperglucemias
Retención de líquidos
Crecimiento de vello
Infecciones secundarias

Solución
Administración local. Ej: budesonida

Utilidad en pacientes con E.C refractaria y en crisis celíaca
Celíaco clásico: dieta S.G → Buena prognosis
Celíaco refractario: dieta S.G → Mala prognosis
✓ Mejoría de la relación beneficio/riesgo

Ensayos en pacientes
Prednisona + Azatioprina

- Mejora de síntomas (buen balance beneficio/riesgo)
- Mejora histológica (recuperación de atrofia)
- Descenso gradual de dosis: 40mg/kg a 2,5mg/kg

CONCLUSIONES

- La E.C no tiene tratamiento en la actualidad más allá de la dieta sin gluten.
- A medio plazo, la investigación terapéutica se orienta al tratamiento con medicamentos combinado a la dieta sin gluten (combatiendo así la contaminación cruzada).
- A largo plazo, se plantea el tratamiento y de la enfermedad para que el paciente celíaco pueda hacer dieta normal.
- A menor escala se trabaja para encontrar alternativas que permitan tratar la E.C refractaria.
- Los avances galénicos usados son limitados por el prematureo desarrollo de las formulaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alderborn G. Gastrointestinal tract physiology and drug absorption. The design and manufacture of medicines. Editado por Aulton E. M. Churchill Livingstone Elsevier third edition London (2007) 270-285.
- [2] Makharia G.K. Current and emerging therapy for celiac disease. Frontiers in medicine (2014). Volumen 1 artículo 6 1-11.
- [3] Tye-Din J.A., Anderson R.P., Ffrench R.A., et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. Clinical immunology (2010). 14, 289-295.
- [4] Matysiak-Budnik T., Malamut G., de Serre NP., et al. Long term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. Gut (2007). 56:1379-1386.
- [5] Goerres M.S., Meijer J.W.R., Wahab J.P. Azatioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther (2003). 18:387-494.