



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-2023

**“NUEVAS ESTRATEGIAS DE
TRATAMIENTO NO DIETÉTICO EN
LA ENFERMEDAD CELIACA”**



Autor: Mateo Jiménez García

Tutor: Eduardo Arranz Sanz

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT.....	1
2. PALABRAS CLAVE / KEYWORDS.....	1
3. LISTADO DE ABREVIATURAS.....	1
4. INTRODUCCIÓN.....	2
5. OBJETIVOS.....	3
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
7. RESULTADOS.....	6
7.1. Tratamiento con Peptidasas.....	7
7.2. Bloqueantes de la permeabilidad intestinal.....	8
7.3. Inhibidores de la Transglutaminasa 2.....	9
7.4. Tratamiento Anti-Interleucina 15.....	9
7.5. Inmunotolerancia al Gluten.....	10
7.6. Tratamiento microbiológico.....	11
7.7. Otros tratamientos.....	13
8. DISCUSIÓN.....	13
9. CONCLUSIONES.....	16
10. BIBLIOGRAFÍA.....	17
11. ANEXOS.....	21

1.- RESUMEN

La enfermedad celiaca (EC) es una patología autoinmune que provoca atrofia intestinal y malabsorción como respuesta a la ingesta de proteínas del gluten en individuos predispuestos genéticamente. A día de hoy, el único tratamiento disponible es la dieta libre de gluten (DLG) de por vida que, aunque es segura y normalmente efectiva, se acompaña de inconvenientes, ya que acarrea una gran limitación social así como efectos adversos a nivel orgánico y psicológico. Además, hay algunas condiciones dentro de la EC con peor pronóstico, como la enfermedad celiaca refractaria (ECR), en las que la DLG ha demostrado no ser suficiente. Debido a estos motivos, durante los últimos años se han tratado de explorar diferentes estrategias terapéuticas en base al bien descrito modelo etiopatogénico de la EC. La presente revisión sistemática pretende organizar y resumir las diferentes líneas de tratamiento farmacológico que se están investigando a día de hoy, desde enzimas que ayuden a digerir el gluten a tratamientos inmunológicos que restauren la tolerancia, con el fin de esclarecer en qué punto de investigación nos encontramos y las mayores limitaciones al estudio.

2.- PALABRAS CLAVE

Enfermedad Celiaca, Tratamiento No Dietético, Dieta libre de Gluten.

3.- LISTADO DE ABREVIATURAS

EC Enfermedad Celiaca

DLG Dieta Libre de Gluten

ECNR Enfermedad celiaca no respondedora

ECR Enfermedad celiaca refractaria

TG2 Transglutaminasa 2

IL Interleucina

LIE Linfocitos Intraepiteliales

IFN- γ Interferón gamma

Vh/Cd Cociente de Altura de las Velloidades entre Profundidad de las Criptas

LAMA Tasa de excreción fraccional de Lactulosa/Manitol urinario

DMT Dosis Máxima Tolerada

GSRs Escala de evaluación de síntomas gastrointestinales

4.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es una causa común de malabsorción crónica. A día de hoy, el único tratamiento disponible para la EC es la dieta libre de gluten (DLG) estricta de por vida debido a que conduce a la resolución de los síntomas intestinales y extraintestinales, negativiza los niveles de autoanticuerpos, y permite el crecimiento de nuevo de vellosidades intestinales en la mayoría de los casos [1].

A pesar de sus beneficios, no es un tratamiento perfecto, puesto que la restricción de gluten a largo plazo también tiene algunas desventajas considerables, incluyendo un impacto negativo en la calidad de vida, problemas psicológicos, posibles déficits de vitaminas y minerales, síndrome metabólico, etc [1]. Por todo esto, el 40% de los pacientes con EC están insatisfechos con su régimen alimentario y estarían dispuestos a explorar tratamientos nuevos [2].

Además, hay que mencionar dos entidades que la DLG no es capaz de controlar. Por un lado, la Enfermedad Celiaca no Respondedora (ECNR), que se define como la persistencia de síntomas, signos o alteraciones analíticas típicas tras 6-12 meses de DLG apareciendo entre el 7-30% de pacientes principalmente provocada por la ingestión inadvertida de gluten [3]. Por otro lado, la Enfermedad Celiaca Refractaria (ECR) que es la persistencia de síntomas y signos de malabsorción con atrofia de vellosidades a pesar de un tratamiento de DLG estricta de más de 12 meses de duración. Esta infrecuente condición (1-2%) tiene un pronóstico mucho peor, con una supervivencia a 5 años del 44% (tipo II), y no tiene ningún tratamiento específico aprobado [3].

Por tanto, surge de la necesidad de los pacientes pensar que es necesario algún tipo de tratamiento no dietético que pueda complementar a la DLG haciéndola menos estricta o directamente sustituirla si fuera posible. Además, en los últimos años se han hecho grandes avances en la comprensión de la etiopatogenia de la EC, lo que ha permitido identificar diversidad de dianas terapéuticas todavía no exploradas. En este trabajo, haremos una revisión sistemática de los avances en este tipo de terapia y definiremos en que punto de investigación se encuentran actualmente.

4.1. Patogenia de la Enfermedad Celiaca.

La llegada al intestino de proteínas del gluten, como gliadinas y otras prolaminas relacionadas, desencadena una lesión intestinal en individuos genéticamente predispuestos. En el ser humano, al no poseer prolilendopeptidasas específicas, no se consigue una digestión completa de estas proteínas, y se conforman fragmentos de gran tamaño ricos en motivos que contienen glutamina y prolina, que son sustratos con gran afinidad para el enzima transglutaminasa 2 (TG2), que provoca la desaminación de los

péptidos, aumentando sus cargas negativas y favoreciendo la unión de estos a las moléculas HLA-DQ2/DQ8 [4].

Algunos péptidos activan la inmunidad innata mediante acción directa sobre el epitelio intestinal y provocan la producción de Interleucina 15 (IL-15). Esta citocina inflamatoria induce la expansión de los linfocitos intraepiteliales (LIE) T CD8+, y estimula la expresión de interferón gamma (IFN- γ), granzima B y NKG2D (receptor cuyo ligando MICA es una molécula expresada por los enterocitos en situaciones de estrés), lo que en definitiva promueve un ambiente citotóxico que conduce a la apoptosis de células epiteliales y al aumento de la permeabilidad, lo que permitirá el paso de péptidos de gran tamaño [4].

Por otro lado, la inmunidad adaptativa es activada mediante la presentación por células dendríticas de algunos péptidos desaminados previamente por la TG2 a través de las moléculas HLA-DQ2/DQ8 a los linfocitos T CD4+ específicos de gluten. Estos linfocitos específicos se diferencian en células productoras de citocinas que activarán a linfocitos Th1 productores de citocinas proinflamatorias (IFN γ , IL-21) y a linfocitos B productores de autoanticuerpos [4].

5.- OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal.

Conocer los últimos avances en estrategias terapéuticas no dietéticas para la enfermedad celiaca, que tengan carácter complementario o sustitutivo a la dieta libre de gluten, y definir en qué momento de investigación se encuentran.

5.2. Objetivos específicos.

Buscar estrategias terapéuticas basadas en el bloqueo o en la modificación de alguno de los elementos implicados en la patogenia de la enfermedad celiaca, que estén siendo evaluadas actualmente mediante ensayos clínicos en humanos.

Describir los principales problemas y limitaciones actuales que presenta la investigación de este tipo de terapias.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Recogida de datos

La revisión de literatura se realizó desde octubre de 2022 hasta el último día de marzo de 2023 en las siguientes bases de datos y buscadores de bibliografía médica: Pubmed, Medline, Web of Science, SciELO, TripDataBase, AlmenaUva y ClinicalTrials.

La búsqueda se basó en la combinación con operadores booleanos de los siguientes términos MeSH y no MeSH: Celiac Disease, Coeliac Disease, Non-dietary therapies, drug therapies, non-dietary treatment, drug treatment, new treatment. Se utilizaron los términos en inglés y español y en singular y plural.

La búsqueda se acotó a artículos basados en ensayos clínicos realizados o publicados en los últimos 10 años (desde 2012 hasta la actualidad), realizando una selección de entre todos los artículos a través de diferentes niveles de cribado a partir de criterios de inclusión y exclusión definidos previamente.

6.2. Criterios de inclusión.

- Artículos basados en ensayos clínicos en humanos.
- Artículos basados en estudios que investiguen tratamientos alternativos a la DLG o que la complementen.
- Artículos basados en estudios en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad celiaca.
- Artículos basados en estudios que midan sus resultados de formas reproducibles y comparables, como hallazgos en biopsia, valores analíticos o escalas sintomáticas definidas.

6.3. Criterios de exclusión.

- Artículos basados en fármacos propuestos sólo teóricamente que todavía no se han sometido a ensayo clínico.
- Artículos que describan terapias dietéticas, como productos modificados para no contener gluten.
- Artículos basados en investigaciones en pacientes de sensibilidad al gluten no celiaca o en otras enfermedades diferentes a la EC.
- Ensayos clínicos en estado desconocido o retirados.

6.4. Proceso de selección de estudios.

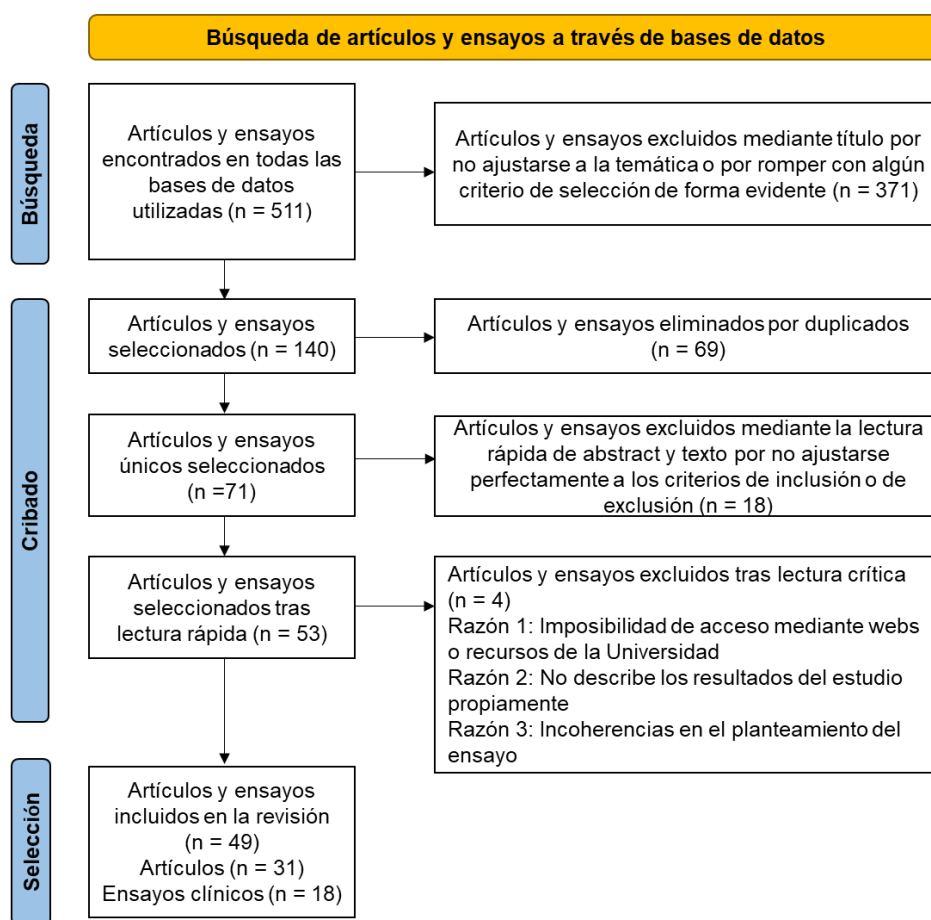


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos, elaborado mediante la modificación de la plantilla de la guía PRISMA 2020.

Tras una búsqueda en profundidad se han encontrado un total de 511 estudios entre todas las bases de datos, a partir de los cuales se realizó un cribado en tres fases para elegir los que fueron incluidos en la revisión.

La primera fase del cribado fue la exclusión de los artículos mediante la lectura de título, siendo descartados aquellos cuya temática no cuadraba con los criterios definidos, eliminando un total de 371 artículos y ensayos clínicos.

De los 140 estudios restantes, se eliminaron los artículos duplicados entre las diferentes bases de datos y los ensayos clínicos que ya habían sido informados por alguno de los artículos. Dejando en la selección un total de 71 estudios.

La segunda fase del cribado se basó en la lectura del resumen del artículo y del texto de forma superficial, excluyendo los que rompían con algún criterio de inclusión o cumplían alguno de exclusión. Fueron eliminados así 18 artículos.

La fase final del cribado consistió en la lectura crítica en profundidad de los artículos restantes, eliminando finalmente 4: 2 artículos por imposibilidad de acceso a través de webs o mediante los recursos proporcionados por la Universidad y la Biblioteca, 1 artículo por no describir los resultados del estudio que plantea y 1 ensayo clínico sin informar por incoherencias en el planteamiento de este.

Tras todo el proceso de selección, fueron elegidos 49 artículos, dividiéndose en 31 artículos científicos basados en ensayos clínicos y 18 ensayos clínicos en proceso o sin informar todavía.

6.5. Extracción de datos de estudios.

Para la confección de la revisión sistemática, se realizó una extracción de datos organizada de los artículos seleccionados, se confeccionaron las tablas que se adjuntan en los anexos 1 y 2, seleccionando principalmente la siguiente información de cada estudio: Autor y año del trabajo, Características del ensayo clínico, Población a estudio, Principales resultados y Principales limitaciones del estudio.

7.-RESULTADOS

De acuerdo al siguiente modelo patogénico, los distintos tratamientos en investigación fueron agrupados atendiendo a su diana terapéutica.

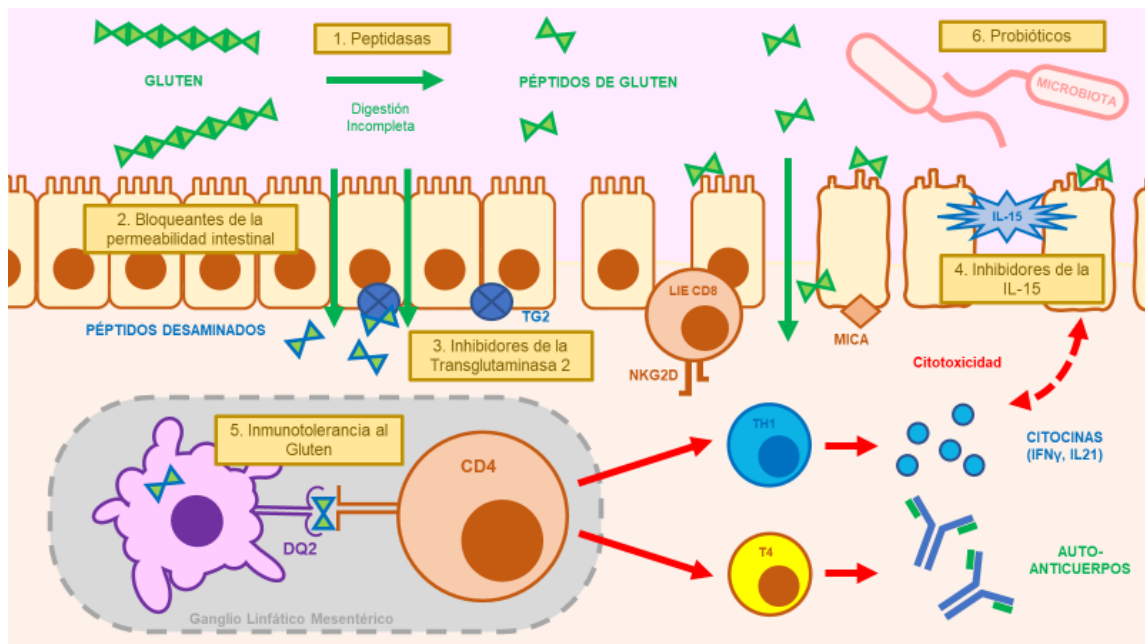


Figura 2. Esquema de elaboración propia sobre la patogenia de la EC en el que se identifican las principales dianas terapéuticas exploradas actualmente.

7.1. Tratamiento con Peptidasas.

Una hipótesis de tratamiento es acompañar las comidas con proteasas que rompan los péptidos inmunogénicos, y así evitar la reacción inmunoinflamatoria.

En 2012, Siegel et al. publicaron un artículo que informaba los resultados de dos ensayos de fase 1 de un nuevo fármaco, una mezcla de dos proteasas recombinantes, llamado ALV003. En el estudio se corroboró, mediante aspiración gástrica, que el fármaco era capaz de digerir el gluten de forma significativa [5].

Lähdeaho et al., en 2014, publicaron un estudio de 2 ensayos clínicos de fase 2a midiendo el efecto de ALV003 en pacientes con EC controlada con DLG, demostrando, mediante el cociente entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas (Vh/Cd), una menor atrofia intestinal en comparación al grupo placebo ($p=0,0133$) [6].

En 2017 Murray et al. publicaron un estudio sobre un ensayo de fase 2 de búsqueda de dosis de ALV003, ahora llamada Latiglutenasa, en pacientes con ECNR donde no se pudo demostrar mejora significativa histológica (cociente Vh/Cd) ni de las escalas de sintomatología [7].

Sin embargo, los autores reevaluaron los resultados del ensayo en un artículo posterior, donde Syage et al. en 2017 constataron que sí hubo reducción de algunos de los síntomas en los pacientes seropositivos tratados con Latiglutenasa, no siendo así en los seronegativos, en concreto, en los grupos que recibieron 600mg y 900mg para la distensión abdominal ($p=0,007$) y para el cansancio y estreñimiento ($p=0,009$ con 600mg, $p=0,044$ con 900mg) [8].

El último artículo publicado sobre la Latiglutenasa (ahora también conocida como IMGX003) fue un estudio por Murray et al. en 2022, donde investigaron los cambios histológicos y sintomatológicos esta vez en pacientes con EC controlada [9].

Los resultados tras 6 semanas reflejaron una disminución significativa en la sintomatología de los pacientes (dolor $p=0,014$, distensión abdominal $p=0,030$ y cansancio $p=0,002$) y una densidad de LIE menor con respecto al grupo placebo ($p=0,018$). Un nuevo criterio de valoración empleado fue la detección de péptidos inmunogénicos del gluten en la orina, donde se observó una reducción estadísticamente significativa con respecto al grupo placebo ($p=0,001$), con lo que se estimó una eficacia de la degradación del gluten del 95% [9].

Actualmente se está llevando a cabo otro ensayo clínico de fase 2 en 40 pacientes con EC no controlada en el que se pretende medir la mejora sintomatológica [10].

Otra línea en la investigación con el tratamiento con peptidasas es el empleo de una proteasa obtenida del hongo *Aspergillus Niger*, AN-PEP, que muestra ventajas frente a las proteasas bacterianas puesto que actúa de forma más veloz. Además, es activa en PH entre 2 y 8, siendo útil tanto en el estómago como en el intestino.

En 2013, Tack et al. informaron un ensayo multifase, donde primero se demostró que AN-PEP no provocaba efectos adversos graves para después administrar el fármaco junto a cantidades de gluten conocidas. En los resultados del grupo experimental no se constató deterioro de la calidad de vida ni de la biopsia, y no hubo elevación de los anticuerpos, pero tampoco fue así en el grupo placebo [11].

El último fármaco que se está investigando actualmente de esta diana terapéutica es TAK-62, una proteasa diseñada a partir de un precursor obtenido de la bacteria *Alicyclobacillus sendaiensis* del cual Pultz et al. en 2021 publicaron un estudio cuyo fin era medir la capacidad de degradación del gluten in vitro (99%) e in vivo (97-99%), dando resultados superiores a cualquier otra proteasa [12]. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio de fase 2 que tiene como fin medir los efectos biológicos de esta terapia en cuanto a síntomas, biopsia y serología [13].

7.2. Bloqueantes de la permeabilidad intestinal.

Como se ha comentado, otro elemento importante en la enteropatía causada por gluten son los cambios que afectan a las uniones estrechas (tight junctions) entre las células del epitelio intestinal. Al aumentar la permeabilidad, los péptidos llegan a la lámina propia, donde son desaminados por la TG2, y desencadenan la respuesta inmune.

Basado en esto, Leffler et al. en 2012 llevaron a cabo un estudio del fármaco Acetato de Larazotida, un péptido cuyo fin es impedir la apertura de las uniones estrechas entre los enterocitos. El ensayo tenía como principal medidor de resultado la tasa de excreción fraccional de lactulosa/manitol urinario (LAMA), un biomarcador experimental que aumenta en EC ya que la atrofia conduce a una menor absorción transmembrana de monosacáridos (manitol) pero a una mayor absorción paracelular de disacáridos (lactulosa) [14]. Las mediciones de LAMA tras 14 días fueron muy variables, sin diferencias significativas al comparar los dos grupos. Sin embargo, el fármaco pareció limitar el empeoramiento de la sintomatología en los grupos de menores dosis [14].

En 2013, Kelly et al. realizaron un ensayo similar al anterior pero más continuado en el tiempo y con una mayor muestra (6 semanas y 184 pacientes). En este estudio, las diferencias de valores de LAMA y de anticuerpos anti-TG2 no fueron significativas entre los grupos con y sin tratamiento. En cuanto a los síntomas, se redujeron

significativamente en el grupo de menor dosis (1 mg) ($P=0,002$), no observándose diferencias entre los grupos con dosis mayores y el placebo [15].

En el último estudio publicado, Leffler et al. en 2015 realizó un ensayo en pacientes de ECNR. Los resultados en los grupos experimentales determinaron una mejora de la sintomatología en el grupo de menor dosis de fármaco (0,5mg) ($P=0,005$), pero no en los otros grupos. La mejora se evidenció a partir de la segunda semana, y se mantuvo hasta el final del ensayo [16].

Actualmente hay un estudio en fase 3 sobre la larazotida, que busca medir la reducción de la sintomatología en ECNR, aunque se encuentra en estado detenido [17].

7.3. Inhibidores de la Transglutaminasa 2.

Schuppan et al. en 2021 llevaron a cabo un estudio para valorar la eficacia y seguridad de un tratamiento con el fármaco ZED1227, un inhibidor de la TG2, en pacientes adultos con EC bien controlada a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria[18].

Se demostró un menor nivel de atrofia intestinal en la biopsia mediante la relación Vh/Cd ($P<0,001$) en comparación al grupo placebo. En el grupo de mayor dosis (100mg), no hubo aumento de densidad de LIE ni de sintomatología. Los eventos adversos fueron leves, siendo igual de frecuentes en todos los grupos (46%) [18].

7.4. Tratamiento Anti-Interleucina 15

La Interleucina 15 (IL-15) ha sido identificada como mediador proinflamatorio mayor en la patogénesis de la EC, es producida por células de la inmunidad innata e induce la activación y proliferación de los LIE. Debido a que era una ventana sin explorar, en 2019 se publicaron dos artículos sobre ensayos enfocados en la inhibición de IL-15 con el fármaco AMG 714 (también llamado PRV-015) en dos perfiles de pacientes distintos.

Lähdeaho et al. realizaron un ensayo en pacientes de EC bien controlada con DLG durante 12 semanas, donde no se observó diferencias significativas en la relación Vh/Cd en la biopsia. Sin embargo, en el grupo de mayor dosis (300mg), se constató una menor densidad de LIE en comparación a los otros grupos ($p=0,03$) y mejoras en la sintomatología, en concreto, en lo referente a episodios de diarrea ($p=0,0002$) [19].

Cellier et al. publicaron ese mismo año un estudio en pacientes con ECR tipo 2, patología asociada a linfomas de células T. Tras el estudio, las diferencias histológicas fueron no significativas, pero en cuanto a la sintomatología, los episodios de diarrea se redujeron en el grupo tratado con AMG 714, y aumentaron en el grupo placebo, siendo la diferencia significativa ($p=0,0008$). Por otro lado, el 89% de los pacientes del grupo

AMG 714 experimentaron efectos adversos asociados probablemente al tratamiento, siendo llamativa la presencia de infecciones en el 63% de los pacientes en el grupo experimental. El 26% presentó efectos adversos graves, destacando un caso de tuberculosis y otro de síndrome cerebeloso [20].

En la actualidad, hay dos ensayos clínicos activos en este campo de investigación, uno en fase 2b sobre AMG 714 (PRV-015) en pacientes con ECNR [21] y otro sobre un nuevo fármaco, CALY-002, en pacientes con EC controlada [22].

7.5. Inmunotolerancia al Gluten.

En la EC, hay una pérdida de la inmunotolerancia al gluten siendo los linfocitos T reguladores incapaces de suprimir a los linfocitos T efectores. Esta diana terapéutica busca revertir la tolerancia a las proteínas del gluten, intentando extrapolar a la EC este tipo de tratamientos, ya utilizados en otras enfermedades.

Goel et al en 2017 establecieron en 150 µg la dosis máxima tolerada (DMT) de *NexVax2*, una solución con péptidos solubles de gliadina cuyo fin es unirse selectivamente a HLA-DQ2.5. Se realizaron dos estudios de fase 1 en los que se daban dosis fijas intradérmicas a varios grupos experimentales de adultos con EC y HLA-DQ2.5+ [23].

En el mismo año 2017, Daveson et al, publicaron otro estudio de fase 1 de *NexVax2* para buscar DMT, con la diferencia de que esta vez, se aplicó una dosis inicial muy baja (3µg) que se fue incrementando progresivamente. Se demostró que permitía llegar a dosis de mantenimiento más altas (900 µg) que la DMT previamente determinada [24].

En un nuevo artículo sobre *NexVax2*, Truitt et al en 2019 publicaron un estudio de fase 1 cuyo fin era comprobar si la administración del fármaco vía subcutánea reducía los síntomas gastrointestinales (frente a la vía intradérmica) con la teoría de que el antígeno no estuviera llegando a los órganos diana. Comparando los efectos adversos de ambas vías de administración, estos fueron leves y autolimitados en ambos casos, siendo la bioequivalencia de ambas vías similar [25]. En ninguno de estos tres trabajos se constató mejoría en la biopsia (cociente Vh/Cd y densidad de LIE) de forma significativa.

En otra línea, en 2021, Kelly et al publicaron un trabajo sobre una nueva terapia de inmunotolerancia, TAK-101, que busca la inducción de tolerancia específica a los péptidos de gliadina, para evitar su desaminación y presentación a las células T CD4+. En el estudio se describen dos ensayos, uno de fase 1 de búsqueda de DMT y otro de fase 2a que pretende medir el efecto del fármaco en pacientes con EC midiendo la cantidad de células productoras de interferón-γ específico de gliadina [26].

El ensayo de fase 2a reflejó que las células formadoras de interferón- γ se redujeron en un 90% ($P=0,000$). Además, se midió una reducción en la proporción de linfocitos T activados que expresaban integrinas de migración intestinal ($\alpha 4\beta 7$ o $\alpha E\beta 7$), sin modificar otras poblaciones de linfocitos circulantes. No se constató una reducción de los síntomas significativamente [26].

El último método publicado en esta diana terapéutica es el intento de obtener inmunotolerancia al gluten a través de la inoculación de larvas de *Necator americanus*. Croese et al. en 2020 publicaron un artículo donde se trataba de infectar a pacientes de ECNR, pero los resultados fueron decepcionantes, no impidiendo la atrofia intestinal[27].

A parte, esta línea de investigación está muy a la orden del día puesto que hay varios ensayos clínicos en marcha, algunos ya en fase 2, como uno sobre la descrita TAK-101 [28], u otros que buscan diferentes puntos de actuación, como KAN-101, cuya diana terapéutica es el hígado y busca el bloqueo de la activación de los linfocitos TCD4+ al gluten [29,30], o TPM502, cuya diana es la molécula HLA-DQ2.5 [31].

7.6. Tratamiento microbiológico.

Es bien conocido que en los pacientes de EC existe un fenómeno de disbiosis intestinal, con aumento de los organismos del tipo *Bacteroides*, *Clostridium* o *E. Coli* entre otros y disminución de otros géneros como *Bifidobacterium*. También se ha descrito que la DLG no consigue restaurar la microbiota por si sola en todos los casos. Por esto, se ha intentado buscar métodos complementarios a la DLG que ayuden a normalizar la microbiota de estos pacientes.

En 2013, *Smecuol* et al. describieron un estudio realizado con un probiótico desarrollado con cepas de *Bifidobacterium Infantis* bajo la hipótesis de que el uso de bacterias probióticas puede incrementar la degradación del gluten. Los resultados de este estudio indicaron una reducción significativa de algunos síntomas, como la sensación de indigestión ($p=0,0483$) y el estreñimiento ($p=0,0483$). Los demás síntomas, la permeabilidad (LAMA) y los títulos de anticuerpos, no reflejaron cambios [32].

Olivares et al en 2014 publicaron un artículo sobre el efecto de la administración de *Bifidobacterium longum* CECT 7347 junto DLG en 36 niños recién diagnosticados de EC. Los resultados indicaron una reducción de los linfocitos CD3+ circulantes ($p=0,004$), de los números de bacterias relacionadas a la actividad proinflamatoria como el grupo *Bacteroides fragilis* ($p=0,02$) y de Inmunoglobulina A específica en heces ($p=0,011$) [33].

Quagliariello et al. en 2016 describieron los resultados de un ensayo con 66 niños diagnosticados de EC a los que se administró *Bifidobacterium breve* a la vez que DLG.

Los resultados fueron una tendencia al restablecimiento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, pero sin llegar a la significación estadística [34].

Un estudio en 2017 de Martinello et al. informó de un ensayo clínico en el que se daba un yogurt con contenido de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* a adultos sanos y a adultos con EC controlada, donde se midió la concentración de Bifidobacterias antes de empezar el estudio y al terminarlo. Al finalizar el ensayo, el número de Bifidobacterias en las heces de los pacientes celíacos había aumentado, pero sin alcanzar la concentración de los adultos sanos antes del estudio [35].

Drabińska et al. entre 2018 y 2020 publicaron una serie de artículos sobre un ensayo que se basaba en la administración de un probiótico a base de Inulina enriquecida con oligofruktosa llamado *Synergy 1* en niños con EC. A pesar de que los beneficios fueron contenidos respecto a lo esperado, los metabolitos bacterianos en heces se asemejaron más a los de pacientes no celíacos y el recuento de bifidobacterias aumentó significativamente ($p < 0,05$) [36]. Por otro lado, en lo relativo a los problemas de malabsorción, la concentración de 25(OH) Vitamina D y de Vitamina E aumentó de forma significativa ($p < 0,05$). El resto de las variables relacionadas con los déficits nutricionales no reflejaron cambios significativos [37]. En cuanto al metabolismo óseo se observó un aumento de la osteocalcina (marcador de formación o remodelación ósea) en el grupo experimental, mientras que en el placebo se demostró un aumento de niveles de piridinolina en orina (reabsorción ósea) [38]. No se observó una mejora en la permeabilidad intestinal [39]. El último artículo publicado sobre el mismo ensayo es de Feruś et al. que analiza el metabolismo del hierro siendo el único cambio estadísticamente significativo la reducción de los niveles de hepcidina en el grupo experimental ($p = 0,046$) no observándose otros cambios significativos [40].

FrancaVilla et al. en 2019 publicaron un estudio en pacientes de ECNR tratados con un probiótico mezcla de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium animalis* y dos tipos de *Bifidobacterium breve*. Los síntomas, medidos mediante GSRS, disminuyeron significativamente en los tratados en comparación al placebo ($P < 0,001$), aunque no se acompañó de una percepción de mejora en la calidad de vida [41].

Actualmente, se siguen desarrollando ensayos clínicos de probióticos de diferentes composiciones [42–44], y, algo más diferente dentro de esta diana, se está reclutando voluntarios para ver el efecto en la sintomatología del trasplante de microbiota fecal en un ensayo clínico de 450 pacientes estimados [45].

7.7. Otros tratamientos.

Shalimar et al. en 2012 llevaron a cabo un ensayo piloto en el que se planteó usar Prednisolona en pacientes con EC de diagnóstico reciente que no habían recibido tratamiento previamente. En un primer momento, se objetivó la detención de la apoptosis en los pacientes tratados con corticoides de forma significativa, pero este tratamiento también detuvo la regeneración del epitelio, por lo que no podría plantearse como terapia de mantenimiento. Al retirar el corticoide, los resultados tendieron a igualarse a los del grupo placebo, sin diferencias significativas [46].

Newnham et al. en 2021 también plantearon el tratamiento con corticoides, esta vez Budesonida oral, en pacientes recientemente diagnosticados de EC y con atrofia intestinal de mínimo grado 3A en la escala Marsh, pero no se objetivó ninguna diferencia con el grupo placebo en cuanto a la recuperación de la atrofia [47].

Sample et al. en 2017 llevaron a cabo un estudio con un Anticuerpo oral antigliadina de yema de huevo llamado AGY cuyo mecanismo de acción es el secuestro de las proteínas del gluten en la luz intestinal, para impedir su transformación en péptidos inmunogénicos. No se observaron problemas de seguridad y se redujeron algunos síntomas de forma significativa (cansancio $p=0,001$ y dolor de cabeza $p=0,053$) aunque el grupo experimental era muy limitado (10 pacientes con ECNR) y no hubo grupo placebo. Por tanto, este estudio abría la puerta a seguir explorando este fármaco [48].

Actualmente, hay multitud de ensayos clínicos todavía en desarrollo que exploran diferentes dianas, como PTG-100 un fármaco anti-integrina $\alpha4\beta7$ [49], DONQ52 un anticuerpo monoclonal contra el complejo HLA-DQ2.5/péptidos del gluten [50], Ritlecitinib un inhibidor de JAK3/TEC [51], RO5459072 un inhibidor de la Catepsina S [52], o el efecto de la suplementación con triptófano [53].

Se puede encontrar la información técnica sobre todos los artículos incluidos en la revisión en el ANEXO 1, y la correspondiente a los ensayos clínicos en desarrollo en el ANEXO 2.

8. DISCUSIÓN.

8.1. Tratamiento con Peptidasas.

Actualmente se están investigando principalmente dos fármacos con el objetivo de potenciar la digestión de las proteínas del gluten. El primero es la latiglutenasa, una mezcla de dos proteasas que ha demostrado en estudios recientes ser útil en la

reducción de la sintomatología de únicamente pacientes con serología positiva [8]. Esta limitación podría explicarse con la teoría de que la sintomatología persistente en los pacientes con ECNR y que son seronegativos puede tener otra etiología, como síndrome de intestino irritable, intolerancia a la lactosa, ECR, etc., y que por tanto no sería presumible que respondiera a la terapia con peptidasas [8]. El segundo fármaco es TAK-62, una proteasa derivada de un precursor obtenido de *Alicyclobacillus sendaiensis* que ha demostrado la degradación del gluten in vivo en pacientes con EC [12]. Esto sitúa a ambos fármacos en tratamientos muy a la orden del día en el ámbito investigativo y que podría convertirlos, tal y como se plantean, en herramientas complementarias a la DLG. El uso de peptidasas podría ayudar a prevenir la ingesta de gluten inadvertida, y mejorar la preocupación y las limitaciones sociales de los pacientes sin producir efectos secundarios a nivel sistémico. Por otro lado, también plantea una gran limitación que es la dificultad de normalizar un método que permita a los propios pacientes calcular el gluten que van a ingerir y tomar una dosis acorde de fármaco.

8.2. Bloqueantes de la Permeabilidad.

El acetato de larazotida es un péptido monocatenario de ocho aminoácidos sintético que comparte similitudes estructurales con la toxina *zonula occludens* de *Vibrio Cholerae* que actúa como regulador de las uniones estrechas entre las células epiteliales del intestino [54]. Los artículos publicados sobre el fármaco lo convirtieron en el primero capaz de reducir la sintomatología en pacientes con ECNR [16]. Este efecto se constató en los grupos expuestos a menores dosis. Tal vez, al ser un péptido oral mínimamente absorbido, en las dosis más altas se provoque la agregación del fármaco, lo que reduce la actividad in vivo, ofreciendo mejor relación riesgo-beneficio a dosis más bajas [15,16]. Recientemente, en junio de 2022 se comunicó, mediante una nota de prensa, que el ensayo de fase 3 en desarrollo fue detenido debido a que el análisis provisional de datos determinó que para alcanzar resultados significativos, habría que aumentar demasiado el número de pacientes, haciendo de momento inviable su continuación [55]. Por tanto, la investigación de la Larazotida se encuentra detenida, a pesar de ser el primer fármaco que ha llegado a un ensayo de fase 3.

8.3. Inhibidores de la Transglutaminasa 2.

La acción de la TG2 es importante puesto que la desaminación de la glutamina aumenta la afinidad y estabilidad de su unión con HLA-DQ2/8. Recientemente se empezó la investigación de ZED1227 un inhibidor selectivo de este enzima, que en un ensayo de prueba de concepto demostró frenar la atrofia intestinal y la disminución del número de LIE [18]. Este artículo se construye bajo una buena metodología, utilizando herramientas

fiables para medir los resultados como es la biopsia, aunque, al ser el primero que explora esta diana, todavía hacen falta futuros estudios que puedan medir su utilidad dentro de la EC y los efectos adversos de inhibir la TG2 de forma sistémica.

8.4. Tratamiento Anti-Interleucina 15.

La modulación de la respuesta inmune mediante la inhibición de la Interleucina 15 se ha investigado en pacientes con EC y ECR tipo II, provocando la disminución de algunos síntomas, principalmente la diarrea (difícil de objetivar ya que no existen escalas estandarizadas de medición sintomática para la ECR tipo II) [19,20]. Se ha detectado la aparición efectos secundarios moderados y graves a otros niveles del organismo [20]. Por tanto, habrá que tomar con cautela los resultados actuales, y valorar este fármaco para ECNR o para ECR, actualmente sin tratamiento, en el caso de que futuros estudios nos indiquen que los beneficios superan a los riesgos.

8.5. Inmunotolerancia al Gluten.

NexVax2 fue el primer intento de inducir inmunotolerancia al gluten, pero el proyecto fue detenido tras el fracaso de un ensayo en fase 2 en el año 2019, cuyos resultados no han sido todavía publicados, aunque análisis internos indicaban que no estaba proporcionando protección al gluten de forma significativa [56]. Tak-101 es la apuesta más actual de este tipo de tratamiento, que consiste en buscar la tolerancia a través de gliadina encapsulada inoculada de forma intravenosa. Los investigadores determinan dos diferencias principales entre Tak-101 y NexVax2: en primer lugar, el uso de gliadina completa encapsulada en lugar de péptidos menores, lo que permite la presentación de todos los epítomos de gliadina; y, en segundo lugar, la administración intravenosa del fármaco en lugar de intradérmica o subcutánea, lo que pretende acceder de manera directa a las células presentadoras de antígenos del bazo y del hígado, en lugar de quedarse en las de la piel o en los ganglios linfáticos de drenaje [26]. Se espera mientras tanto los resultados de un ensayo clínico en desarrollo de este fármaco que determinaran si esta diana terapéutica tiene futuro mediante este nuevo enfoque [28].

8.6. Tratamiento microbiológico.

El tratamiento con prebióticos y probióticos como terapia complementaria a la DLG es una vía de investigación muy explotada puesto que la disbiosis entre los pacientes con EC y los sujetos sanos está muy descrita y documentada en la bibliografía. En diversos estudios desarrollados con cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se consiguió objetivar un aumento de las colonias de este tipo de bacterias y una reducción de los números de bacterias consideradas como proinflamatorias. Por otro lado, aunque

algunos estudios de forma individual si lo describen, parece que estos suplementos no tienen efectos tan determinantes en la sintomatología del paciente, y mucho menos en su biopsia intestinal. Tampoco se tiene claro si los cambios en la microbiota suponen causa o efecto de la enfermedad, por ello, aunque no son terapias con efectos adversos llamativos en general, su beneficio sigue siendo discutido.

8.7. Otros tratamientos.

Fuera de los grupos descritos, encontramos otras dianas que los investigadores han tratado de explotar estos últimos años. La hipótesis de que ciclos de corticoides podrían ayudar a la regeneración del epitelio en pacientes recién diagnosticados de EC se ha estudiado dos veces con ensayos parecidos entre sí. En ambos casos, los resultados no fueron positivos y sometían a los pacientes a efectos secundarios innecesarios [46,47]. También se ha tratado de explorar la ventana de fármacos biológicos dirigidos a dianas diferentes a las ya descritas. Se publicó un ensayo con un Anticuerpo Antigliadina que determinaba que era seguro [48] y, en los próximos años, veremos artículos de este y otros fármacos basados en anticuerpos monoclonales.

9. CONCLUSIONES.

En vista a todo lo descrito, podemos concluir que a día de hoy los fármacos que se investigan para la enfermedad celiaca están lejos de sustituir a una dieta completamente libre de gluten, y se orientan más a terapias complementarias a esta, o a aceptar la ingesta de gluten en situaciones de difícil control.

La estrategia terapéutica cuya puesta en práctica es más factible en un futuro cercano es la administración de peptidasas de gluten. Esto es debido a los buenos resultados de los ensayos clínicos más recientes, que demuestran una mejora sintomática e histológica en los pacientes, sumado a los pocos eventos adversos que esta terapia provoca, ya que no tiene efectos sistémicos.

En un segundo nivel, de cara a un futuro un poco más lejano, hay dos dianas terapéuticas que parecen muy prometedoras, aunque a día de hoy se encuentran en estados muy tempranos de desarrollo. En primer lugar, los inhibidores de la transglutaminasa 2, ya que este enzima es uno de los pilares de la patogenia de la enfermedad celiaca. En su primer estudio parecen ser seguros y proteger de la atrofia, aunque habrá que estar atentos a la publicación de nuevos resultados. En segundo lugar, el nuevo enfoque de las “vacunas” para provocar inmunotolerancia al gluten hace que esta siga siendo una opción a tener en cuenta, puesto que protegería de forma

específica para esta enfermedad, aunque el fracaso de los anteriores intentos con diferentes péptidos de prolaminas tiene que hacernos ser precavidos.

A un tercer nivel, se encuentran el resto de las dianas terapéuticas estudiadas hasta ahora, ya sea por estar detenidas actualmente, como los bloqueadores de la permeabilidad, o por no haber demostrado resultados favorecedores, como el tratamiento microbiológico y, especialmente, los inhibidores de la Interleucina 15.

Finalmente, hay que destacar que los ensayos clínicos que permiten investigar este tipo de terapias poseen importantes limitaciones. En primer lugar, la dificultad de utilizar una herramienta fiable para medir los resultados, así como su seguimiento en el tiempo, puesto que la prueba más útil es la morfometría histológica en biopsia intestinal, una prueba cara, invasiva e inviable actualmente, ya que no se puede someter a un voluntario a tantas gastroscopias de forma seriada. En segundo lugar, está la dificultad de realizar pruebas con provocación con gluten, ya que estas limitan mucho la duración y el coste de los estudios, pues pueden ser perjudiciales a la salud de los voluntarios a largo plazo. En tercer y último lugar, es una gran limitación que no existan vías de investigación en pacientes de edad pediátrica, ya que, aunque cada vez se diagnostican más adultos, siguen siendo una parte importante de los diagnósticos recientes.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine* 2019;17:142.
2. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are Patients with Coeliac Disease Seeking Alternative Therapies to a Gluten-free Diet? *JGLD* 2011;20:27-31.
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108:656-76.
4. Arranz E, Garrote JA. Inmunología de la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:643-51.
5. Siegel M, Garber ME, Spencer AG, Botwick W, Kumar P, Williams RN, et al. Safety, Tolerability, and Activity of ALV003: Results from Two Phase 1 Single, Escalating-Dose Clinical Trials. *Dig Dis Sci* 2012;57:440-50.
6. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014;146:1649-58.
7. Murray JA, Kelly CP, Green PHR, Marcantonio A, Wu TT, Maki M, et al. No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease. *Gastroenterology* 2017;152:787-798.
8. Syage JA, Murray JA, Green PHR, Khosla C. Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci* 2017;62:2428-2432.

9. Murray JA, Syage JA, Wu TT, Dickason MA, Ramos AG, Van Dyke C, et al. Latiglutenase Protects the Mucosa and Attenuates Symptom Severity in Patients With Celiac Disease Exposed to a Gluten Challenge. *Gastroenterology* 2022;163:1510-1521.
10. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04839575> (2022).
11. Tack GJ, Van de Water JMW, Bruins MJ, Kooy-Winkelaar EMC, van Bergen J, Bonnet P, et al. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: A pilot-study. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:5837-47.
12. Pultz IS, Hill M, Vitanza JM, Wolf C, Saaby L, Liu T, et al. Gluten Degradation, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TAK-062, an Engineered Enzyme to Treat Celiac Disease. *Gastroenterology* 2021;161:81-93.
13. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05353985> (2022).
14. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, et al. A Randomized, Double-Blind Study of Larazotide Acetate to Prevent the Activation of Celiac Disease During Gluten Challenge. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1554-62.
15. Kelly CP, Green PHR, 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;37:252-62.
16. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;148:1311-1319.
17. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569007> (2022).
18. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2021;385:35-45.
19. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkanen J, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:948-959.
20. Cellier C, Bouma G, van Gils T, Khater S, Malamut G, Crespo L, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:960-970.
21. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424927> (2022).
22. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593251> (2022).
23. Goel G, King T, Daveson AJ, Andrews JM, Krishnarajah J, Krause R, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:479-493.
24. 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.
25. Truitt KE, Daveson AJM, Ee HC, Goel G, MacDougall J, Neff K, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:547-555.

26. Kelly CP, Murray JA, Leffler DA, Getts DR, Bledsoe AC, Smithson G, et al. TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2021;161:66-80.
27. Croese J, Miller GC, Marquart L, Llewellyn S, Gupta R, Becker L, et al. Randomized, Placebo Controlled Trial of Experimental Hookworm Infection for Improving Gluten Tolerance in Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00274.
28. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530123> (2022).
29. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04248855> (2021).
30. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05574010> (2023).
31. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05660109> (2023).
32. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Cherňavsky AC, Bellavite FP, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* natrene life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:139-47.
33. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* 2014;112:30-40.
34. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, Luiselli D, D'Auria G, Martinez-Priego L, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients* 2016;8:660.
35. Martinello F, Roman CF, Souza PA de. Effects Of Probiotic Intake On Intestinal Bifidobacteria Of Celiac Patients. *Arq. Gastroenterol.* 2017;54:85-90.
36. Drabińska N, Jarocka-Cyrta E, Markiewicz LH, Krupa-Kozak U. The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2018;10:201.
37. Drabińska N, Krupa-Kozak U, Abramowicz P, Jarocka-Cyrta E. Beneficial Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Vitamin D and E Status in Children with Celiac Disease on a Long-Term Gluten-Free Diet: A Preliminary Randomized, Placebo-Controlled Nutritional Intervention Study. *Nutrients* 2018;10:1768.
38. Drabińska N, Jarocka-Cyrta E, Złotkowska D, Abramowicz P, Krupa-Kozak U. Daily oligofructose-enriched inulin intake impacts bone turnover markers but not the cytokine profile in pediatric patients with celiac disease on a gluten-free diet: Results of a randomised, placebo-controlled pilot study. *Bone* 2019;122:184-192.
39. Drabińska N, Krupa-Kozak U, Jarocka-Cyrta E. Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet-Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients* 2020;12:1736.
40. Feruś K, Drabińska N, Krupa-Kozak U, Jarocka-Cyrta E. A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial to Evaluate the Effect of Supplementation with Prebiotic Synergy 1 on Iron Homeostasis in Children and Adolescents with Celiac Disease Treated with a Gluten-Free Diet. *Nutrients* 2018;10:1818.
41. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, et al. Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:e117-e125.

42. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483805> (2018).
43. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04160767> (2021).
44. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05646823> (2022).
45. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04014413> (2022).
46. Shalimar, Das P, Sreenivas V, Gupta SD, Panda SK, Makharia GK. Effect of Addition of Short Course of Prednisolone to Gluten-Free Diet on Mucosal Epithelial Cell Regeneration and Apoptosis in Celiac Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci* 2012;57:3116-25.
47. Newnham ED, Clayton-Chubb D, Nagarethinam M, Hosking P, Gibson PR. Randomised clinical trial: adjunctive induction therapy with oral effervescent budesonide in newly diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:419-428.
48. Sample DA, Sunwoo HH, Huynh HQ, Rylance HL, Robert CL, Xu BW, et al. AGY, a Novel Egg Yolk-Derived Anti-gliadin Antibody, Is Safe for Patients with Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:1277-1285.
49. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524221> (2022).
50. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05425446> (2023).
51. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05636293> (2023).
52. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02679014> (2017).
53. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576038> (2022).
54. Slifer ZM, Krishnan BR, Madan J, Blikslager AT. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021;320:G983-G989.
55. Celiac Disease Foundation. Disponible en: <https://celiac.org/about-the-foundation/featured-news/2022/06/9-meters-discontinues-phase-3-clinical-trial-for-potential-celiac-disease-drug-larazotide/> (2022).
56. Truitt KE, Anderson RP. Editorial: a non-dietary treatment for coeliac disease-two steps forward, one step back? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:956-957.

11. ANEXOS.

ANEXO 1. Artículos incluidos en la Revisión.

Autor y Año	Fármaco	Características del ensayo	Población a estudio	Principales resultados	Principales limitaciones observadas
Tratamiento con Peptidasas					
Siegel et al. 2012 (1 y 2)	Latiglutenasa (ALV003)	2 ensayos de fase 1 cruzados, de dosis única, simple ciego, controlados con placebo, de evaluación de seguridad y farmacocinética. 4 cohortes experimentales con dosis de 100, 300, 900 y 1800 mg.	66 adultos sanos y 5 pacientes de EC a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria.	ALV003 degradó, de forma significativa, un 75% (dosis de 100mg) y un 85% (dosis de 300mg) de gluten en las muestras de aspirado gástrico de los pacientes en comparación al placebo. (P=0.0009). No hubo efectos adversos reseñables.	Número limitado de personas. Ningún marcador de afectación biológica.
Lähdeaho et al. 2014 (1 y 2)	Latiglutenasa (ALV003)	2 ensayos de fase 2a, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.	125 adultos con EC controlada a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria.	Menor atrofia intestinal (Vh/Cd) en el grupo experimental en comparación con el placebo (p=0,0133). Los Ac y LIE no tuvieron variaciones significativas.	Corta duración para ver efectos a largo plazo. Dosis de provocación con gluten baja.
Murray et al. 2017	Latiglutenasa (ALV003)	Ensayo de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 5 grupos experimentales con dosis de 100, 300, 450, 600 y 900 mg.	494 adultos con ECNR divididos en seropositivos y no seropositivos.	No hubo mejora significativa histológica (Vh/Cd) ni de sintomatología en pacientes con ECNR a pesar de DLG.	Solo medido en pacientes con ECNR.
Syage et al. 2017	Latiglutenasa (ALV003)	Reevaluación por autores del anterior ensayo. Ensayo de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 5 grupos experimentales con dosis de 100, 300, 450, 600 y 900 mg.	494 adultos con ECNR divididos en seropositivos y no seropositivos.	Reducción de sintomatología dosis-dependiente en pacientes seropositivos pero no en seronegativos. La reducción fue significativa en los grupos de 600mg y 900mg para el hinchazón abdominal (p=0,007) y para el cansancio y estreñimiento (p=0,009 600mg, p=0,044 900mg).	No hubo potencia suficiente del estudio para establecer el beneficio de la latiglutenasa en pacientes seropositivos específicamente.
Murray et al. 2022	Latiglutenasa (IMGX003)	Ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Un grupo experimental con dosis de 1200mg.	79 adultos con EC controlada a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria.	La excreción de péptidos inmunogénicos del gluten en la orina fue significativamente menor (p=0,001). La densidad de LIE fue menor con respecto al grupo placebo (p=0,018) Hubo retraso en la aparición de atrofia (Vh/Cd) respecto al grupo placebo pero el cambio no llegó a ser significativo. (p=0,057) Hubo una reducción de síntomas respecto al grupo placebo de forma significativa (dolor abdominal p=0,014, distensión abdominal p=0,030, cansancio p=0,002 y nonstool gastrointestinal composite p<0,001).	Corta duración para ver tolerancia a largo plazo (6 semanas) Número limitado de pacientes.
Tack et al. 2013	AN-PEP	Ensayo de multifase, fase 1 de seguridad y fase 2 de eficacia aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	16 adultos con EC controlada a los que se daba una dosis de 7g	La fase de seguridad no mostró efectos adversos graves. No cambios significativos respecto grupo placebo.	Difícil de comparar con otros estudios por uso de una dosis de

			(alta) de provocación de gluten diaria.		provocación grande de gluten en poco tiempo.
Pultz et al. 2021	TAK-62	Ensayo de fase 1 aleatorizado, simple ciego y controlado con placebo	119 adultos sanos o con EC bien controlada.	El fármaco in vitro degradó el 99% del gluten. El fármaco in vivo fue bien tolerado, sin efectos secundarios graves y degradó el 97-99% del gluten	Ningún marcador que indique como afecta biológicamente.
Bloqueantes de la Permeabilidad					
Leffler et al. 2012	Acetato de Larazotida	Estudio de fase 2a aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 4 grupos experimentales con dosis 0.25, 1, 4 u 8 mg de fármaco.	86 pacientes adultos con EC en remisión histológica y serológica con DLG a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria.	La variabilidad de LAMA impidió la evaluación objetiva, siendo el resultado estadísticamente no significativo. "Se percibe" menor gravedad de los síntomas gastro-intestinales provocados por el gluten en los grupos con dosis de 0,25 y 4mg.	Corta duración (14 días). Biomarcador experimental no válido. No medición histológica.
Kelly et al. 2013	Acetato de Larazotida	Estudio de fase 2b aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 3 grupos experimentales con dosis 1,4 y 8 mg de fármaco.	184 pacientes adultos con EC en remisión histológica y serológica con DLG a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria.	La variabilidad de LAMA y Ac Anti-TG2 no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Los síntomas (escala GSRS) fueron significativamente menores en el grupo de 1 mg en comparación al placebo, principalmente en los parámetros relacionados con la diarrea (P = 0.002).	No valoración histológica. Biomarcador experimental no válido
Leffler et al. 2015	Acetato de Larazotida	Estudio de fase 2a aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 3 grupos experimentales con dosis 2, 1 y 0,5 mg de fármaco.	342 adultos con EC y síntomas refractarios a tratamiento a pesar de DLG	Los pacientes del grupo experimental de 0,5mg de dosis refirieron reducción de síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales.	Dificultad para comparar con anteriores por empleo de diferentes dosis. No uso de medidas reproducibles.
Inhibidores de la Transglutaminasa 2					
Schuppan et al. 2021	ZED1227	Ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de evaluación de seguridad y eficacia. 3 grupos experimentales con dosis de 10, 50 y 100 mg.	163 pacientes adultos con EC bien controlada con DLG a los que se daba una dosis de 3 gr. de gluten diaria	Detención significativa de la atrofia intestinal en comparación con el placebo (P≤0,001). En el grupo de 100 mg no aumentaron los LIE y mejoró la sintomatología. No efectos adversos diferentes al placebo.	Corta duración (6 semanas). Cantidad controlada de gluten.
Fármacos Anti-Interleucina 15					
Lähdeaho et al. 2019	AMG714	Ensayo de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 2 grupos experimentales con dosis de 150 o 300 mg.	64 adultos con EC a los que se sometía a una prueba de provocación con gluten.	Los síntomas, en particular la diarrea, disminuyeron de forma significativa (p=0,01 con 150mg y p=0,0002 con 300mg). Los títulos de Ac aumentaron en todos los grupos. Aparición de atrofia en todos los grupos.	Solo dos dosis de fármaco probadas y solo de 15 a 19 pacientes evaluables.
Cellier et al. 2019	AMG714	Ensayo de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	28 pacientes adultos con ECR tipo II.	No hubo diferencias en la reducción de LIE aberrantes. Hubo mejoría en los síntomas, disminuyendo los episodios de diarrea en el grupo con fármaco. Aparición de efectos	Reducida muestra debido a la baja prevalencia de la ECR tipo II.

				adversos atribuibles al fármaco en 89% del grupo experimental, 26% graves.	
Inmunotolerancia al Gluten					
Goel et al. 2017 (1 y 2)	NexVax2	Dos estudios de fase 1 aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de búsqueda de DMT. Ensayo 1: 3 grupos con dosis intradérmicas de 60, 90 o 150 µg por semana en 3 dosis. Ensayo 2: 3 grupos con dosis intradérmicas de 150 o 300 µg dos veces por semana en 16 dosis.	120 adultos con EC HLA-DQ2.5+ que habían demostrado ser sensibles a NexVax2 mediante prueba de IGRA+ a los que se administraba prueba de provocación diaria.	La primera administración desencadenó síntomas similares a la exposición al gluten, pero la administración repetida no afectó a los resultados en biopsia. Se estableció la DMT en 150 µg dos veces por semana durante 8 semanas.	Corta duración (15 días). Alto número de participantes preseleccionados no elegibles para la dosificación (IGRA- por insensibilización).
Daveson et al. 2017	NexVax2	Estudio de fase 1 aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo de búsqueda de DMT. 3 cohortes con dosis intradérmicas ascendentes de 3, 9, 30, 60, 90, 150 y 300 µg durante siete semanas, de 30, 60, 90, 150 y 300 µg durante siete semanas o 3, 9, 30, 60, 90, 150, 300, 450, 600, 750 y 900 µg durante nueve semanas.	36 adultos con EC HLA-DQ2.5+ (Una cohorte de homocigotos y dos de heterocigotos).	Una menor dosis inicial reducía los efectos adversos y permitía llegar a dosis de mantenimiento más altas que la DMT determinada en Goel et al. 2017. Los pacientes con dosis más altas (900 µg) no mostraron deterioro en la biopsia duodenal respecto al inicio	Grupo insuficiente de placebos para comparar (solo 1 en la cohorte 3)
Truitt et al. 2019	NexVax2	Estudio de fase 1 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, comparando vía subcutánea e intradérmica. Administraciones dos veces por semana, aumentando la dosis durante 5 semanas seguido de un período de mantenimiento de 2 semanas a altas dosis.	14 adultos con EC HLA DQ2.5+ que mostrasen síntomas después de pruebas de provocación con gluten.	Los efectos adversos fueron leves y autolimitados. No se observó respuesta de IL-2, al contrario que en el grupo placebo. La biodisponibilidad de las vías intradérmica y subcutánea era bioequivalentes.	Tamaño de la muestra muy reducido y con participantes muy homogéneos entre sí.
Croese et al. 2020	Infección por <i>Necator americanus</i>	Estudio de fase 1b controlado con placebo, aleatorizado, cuádruple ciego de prueba de concepto.	54 adultos con ECNR a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria.	Hubo una reducción de efectos adversos en pacientes infectados con Anquilostomiasis (p=0,019). Las vellosidades en la biopsia se deterioraron al igual que en el grupo placebo (Vh/Cd)	Tamaño de la muestra pequeño. Corta duración.
Kelly et al. 2021 (1)	TAK-101	Estudio de fase 1 no aleatorizado, abierto. Dos cohortes experimentales, una con dosis única ascendente y otra dosis repetida ascendente de búsqueda de DMT.	33 adultos con EC controlada.	TAK-101 fue bien tolerado en dosis de hasta 8mg/kg/semana. Dando efectos secundarios leves y autolimitados.	Corta duración y tamaño de muestra muy reducido. Las células específicas productoras de IFN-γ no se han comprobado como marcador fiable de protección.
Kelly et al. 2021 (2)	TAK-101	Estudio de fase 2a controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de prueba de concepto. Se daban dos dosis de pretratamiento con TAK-101 o con placebo.	33 adultos con EC controlada a los que se daba una dosis de provocación de gluten diaria.	Las células formadoras de interferón-γ se redujeron en un 90% (P=0,000). La biopsia presentó menor nivel de deterioro en el grupo experimental que en el placebo, aunque de forma no significativa (p=0,08). No se produjeron cambios significativos en la sintomatología.	

Tratamiento Microbiológico					
Smecuol et al. 2013	<i>Bifidobacterium infantis</i> NLS	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	22 pacientes con EC a los que se daba una dosis de provocación con gluten.	Reducción significativa en algunos síntomas, como indigestión (p=0,0483) y estreñimiento (p=0,0483). Los demás síntomas, la permeabilidad intestinal y los Ac no experimentaron cambios significativos.	Pacientes de un solo centro. Medida subjetiva de síntomas.
Olivares et al. 2014	<i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	36 niños recién diagnosticados de EC.	Redujo de forma significativa los linfocitos CD3+ circulantes (p=0,004) Redujo los números de <i>Bacteroides fragilis</i> (colonias proinflamatorias) (p=0,02) y el contenido de Inmunoglobulina A en heces (p=0,011).	No se daba dosis de provocación de gluten, por lo no podemos saber cómo actúa el fármaco frente a él.
Quagliariello et al. 2016	<i>Bifidobacterium breve</i>	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	66 niños con EC.	Sin cambios estadísticamente significativos.	No se mide cómo afecta el cambio de la microbiota a la EC ni se da provocación con gluten.
Drabińska et al. 2018	Inulina enriquecida con oligofructosa (Synergy 1)	Ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	34 niños con EC.	Los metabolitos bacterianos en heces se asemejaron más a los de pacientes no celíacos y el recuento de bifidobacterias aumentó significativamente (p < 0,05) en el grupo experimental.	Pacientes de un solo centro. Tamaño de población pequeño. Amplio rango de edad. No se daba dosis de provocación de gluten.
Drabińska et al. 2018		Ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	34 niños con EC.	La concentración de 25(OH)D y de vitamina E aumentó significativamente (p<0,05) en el grupo experimental.	
Drabińska et al. 2018		Ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	34 niños con EC.	Aumento de osteocalcina en grupo experimental (p<0,05). El nivel de piridinolina aumentó en el grupo placebo (p<0,05). No cambios en resto de marcadores ni en respuesta inmunológica.	
Drabińska et al. 2020		Ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	34 niños con EC.	No se observaron diferencias en la permeabilidad intestinal entre los grupos.	
Ferús et al. 2018		Ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	34 niños con EC.	Los niveles de hepcidina en el grupo experimental fueron significativamente más bajos que al inicio (p=0,046). No hubo cambios en los demás marcadores.	
Martinello et al. 2017	Yogurt Piá Essence (con contenido de <i>Lactobacillus acidophilus</i> y	Ensayo clínico paralelo no aleatorizado, descubierto y no controlado con placebo.	31 adultos. 17 sujetos sanos y 14 pacientes con EC controlada.	La suplementación con probióticos aumentó, como era esperado, el número de bifidobacterias en las heces de los pacientes celíacos, pero sin alcanzar la concentración de los adultos sanos antes del estudio.	No investiga cuánto tiempo persiste el aumento de Bifidobacterias.

	<i>Bifidobacterium lactis</i>)				Ensayo no aleatorizado, descubierto y no controlado con placebo
Francavilla et al. 2019	Probiótico mezcla de <i>Lactob. casei</i> , <i>Lactob. plantarum</i> , <i>Bifidob. animalis</i> subsp <i>Lactis</i> y dos tipos de <i>Bifidob. breve</i> .	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	109 pacientes con EC con síntomas no controlados del tipo Síndrome Intestino Irritable con de DLG >2 años sin otras enfermedades asociadas.	La sintomatología disminuyó significativamente en (P<0,001). Las colonias de <i>Lactobacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Bifidobacterium</i> , aumentaron en pacientes que recibieron tratamiento con probióticos. (P=0,018) No se verificó una mejora en la calidad de vida en ningún grupo.	No evaluaciones objetivas. No provocación con gluten.
Otros					
Shalimar et al. 2012	Prednisolona	Ensayo piloto aleatorizado, descubierto y no controlado con placebo.	33 pacientes diagnosticados recientemente de EC sin tratamiento previo	No cambios significativos. A pesar de que parecía retrasar la apoptosis, también suprime la regeneración, por lo que no podría usarse como terapia de mantenimiento.	Diseño del ensayo descubierto y no controlado con placebo. No se ha probado ni se plantea como terapia de mantenimiento.
Newham et al. 2021	Budesonida efervescente oral	Ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Un grupo experimental con budesonida + DLG y otro placebo + DLG.	37 pacientes diagnosticados recientemente de EC sin tratamiento previo con una atrofia intestinal mínima de 3A en la escala MARSH.	No hubo diferencias entre la restauración de la atrofia de los pacientes del grupo con Budesonida y el grupo placebo.	Muy pocos pacientes. Los síntomas pueden venir por otras patologías o por factores psicológicos. Según los autores, puede que se haya usado menos dosis de la necesaria.
Sample et al. 2017	Anticuerpo oral antigliadina de yema de huevo	Ensayo de fase 1 no aleatorizado, descubierto y no controlado con placebo.	10 pacientes con EC controlada.	No se detectaron problemas de seguridad del fármaco. En comparación al inicio, algunos síntomas fueron significativamente menores, (cansancio, p=0,001 y dolor de cabeza, p=0,053). No reducciones significativas en los títulos de anticuerpos.	Corto periodo (6 semanas) Ensayo abierto y no controlado con placebo. Evaluación subjetiva de sintomatología.

ANEXO 2. Ensayos clínicos no completados o sin informar incluidos en la Revisión.

Identificador y Año	Fármaco	Características del ensayo	Población a estudio	Resultados primarios que busca medir	Estado del ensayo
Tratamiento con Peptidasas					
NCT04839575, 2021	Latiglutenasa	Ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	40 adultos (estimado) con EC no respondedora.	Reducción en la sintomatología tras 6 meses de tratamiento.	Reclutamiento
NCT05353985, 2022	TAK-062	Ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	377 adultos (estimado) con EC controlada.	Reducción en la sintomatología tras 12 semanas de tratamiento.	Reclutamiento
Bloqueantes de la Permeabilidad Intestinal					
NCT03569007	Acetato de larazotida	Ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	307 adultos con EC no respondedora.	Reducción en la sintomatología gastro-intestinal (escala CeD PRO).	Terminado por laboratorio
Fármacos Anti-Interleucina 15					
NCT04424927, 2020	PRV-015 (AMG 714)	Ensayo de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	220 adultos (estimado) con EC no respondedora.	Reducción en la sintomatología (escala CeD PRO)	Reclutamiento
NCT04593251, 2020	CALY-002	Ensayo multifase, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	95 adultos (estimado) con EC controlada.	Incidencia y gravedad de efectos adversos.	Reclutamiento
Inmunotolerancia al Gluten/Antígenos					
NCT04248855, 2020	KAN-101	Ensayo de fase 1, aleatorizado, doble ciego, de dos partes: una primera con una dosis de fármaco por primera vez en humanos y otra segunda con 3 dosis de fármaco, controlado con placebo.	41 adultos con EC controlada y HLA-DQ2.5+	Incidencia y gravedad de efectos adversos.	Completado
NCT04530123, 2020	TAK-101	Ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	108 adultos (estimado) con EC controlada.	Cambio en unidades formadoras de interferón gamma.	Activo, no reclutando
NCT05660109, 2022	TPM502	Ensayo de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	42 adultos (estimado) con EC controlada.	Incidencia y gravedad de efectos adversos.	Reclutamiento
NCT05574010, 2022	KAN-101	Ensayo de dos partes, una de fase 1b abierta, y otra de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	138 adultos (estimado) con EC controlada.	Fase 1b: Incidencia y gravedad de efectos adversos. Fase 2: Cambio en la respuesta de IL-2.	Reclutamiento
Tratamiento Microbiológico					
NCT03483805, 2018	Suplemento alimenticio Protalsafe	Ensayo de fase no aplicable, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	44 adultos con EC que no siguen DLG correctamente.	Medición de la permeabilidad intestinal mediante LAMA.	Completo

NCT04160767, 2019	Probiótico VIVOMIXX	Ensayo de fase 4, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	90 adultos (estimado) con EC controlada.	Cambios en vitaminas, micronutrientes y marcadores de inflamación.	Reclutamiento
NCT05646823, 2022	Probiótico con <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. rhamnosus</i> y <i>S. thermophilus</i>	Ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	118 adultos (estimado) con EC controlada.	Reducción en la sintomatología.	Reclutamiento
NCT04014413, 2019	Trasplante de microbiota fecal	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	450 adultos (estimado) con enteropatías, entre ellas, EC.	Reducción en la sintomatología.	Reclutando
Otros tratamientos					
NCT04524221, 2020	PTG-100, antiintegrina $\alpha 4\beta 7$	Ensayo de fase 1b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	12 adultos con EC.	Cambios en el epitelio intestinal en la biopsia (Vh/Cd).	Completado
NCT05425446, 2022	DONQ52, anticuerpo monoclonal contra el complejo HLA-DQ2.5/péptidos del gluten.	Ensayo de fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	56 adultos (estimado) con EC controlada y HLA-DQ2.5+	Incidencia y gravedad de efectos adversos y seguridad del fármaco.	Reclutamiento
NCT05636293, 2022	Ritlecitinib, inhibidor de JAK3/TEC	Ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	30 adultos (estimado) con EC controlada	Cambios en el epitelio intestinal en la biopsia (Vh/Cd) y Reducción en la sintomatología (CED PRO)	Todavía no reclutando
NCT05576038, 2022	Suplemento con Triptófano	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	50 adultos (estimado) con EC sintomática a pesar de DLG	Reducción en la sintomatología (CSI).	Todavía no reclutando
NCT02679014, 2016	RO5459072, inhibidor de la Catepsina S	Ensayo de fase 1 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	19 adultos (estimado) con enteropatías, entre ellas, EC.	Cambios en el número de células T específicas.	Completado



“NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO NO DIETÉTICO EN LA ENFERMEDAD CELIACA”



Autor: Mateo Jiménez García
Tutor: Eduardo Arranz Sanz

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una causa común de malabsorción crónica cuyo único tratamiento es la dieta libre de gluten (DLG) de por vida, un tratamiento seguro y normalmente efectivo, pero que se acompaña de efectos adversos y limitaciones sociales. Actualmente, se están desarrollando estudios que tratan de encontrar una alternativa terapéutica.

Objetivos

Objetivo principal:

✓ Conocer los últimos avances en estrategias terapéuticas no dietéticas para la EC, que tengan carácter complementario o sustitutivo a la DLG, y definir en qué momento de investigación se encuentran.

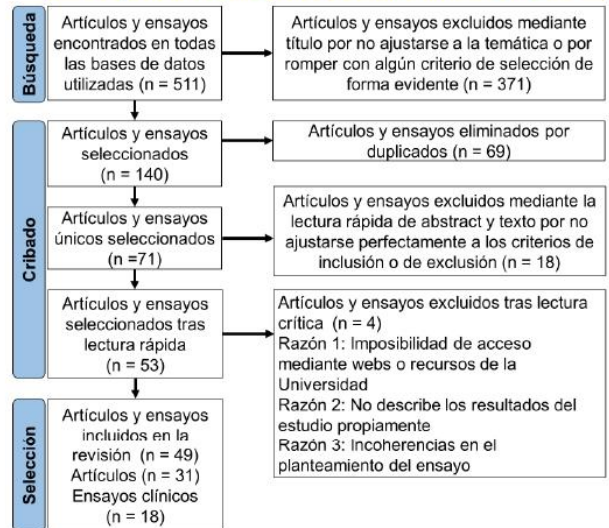
Objetivos específicos:

- ✓ Buscar estrategias terapéuticas basadas en la modificación de elementos implicados en la patogenia de la EC, evaluadas mediante ensayos clínicos en humanos.
- ✓ Describir los principales problemas y limitaciones actuales que presenta la investigación de este tipo de terapias.

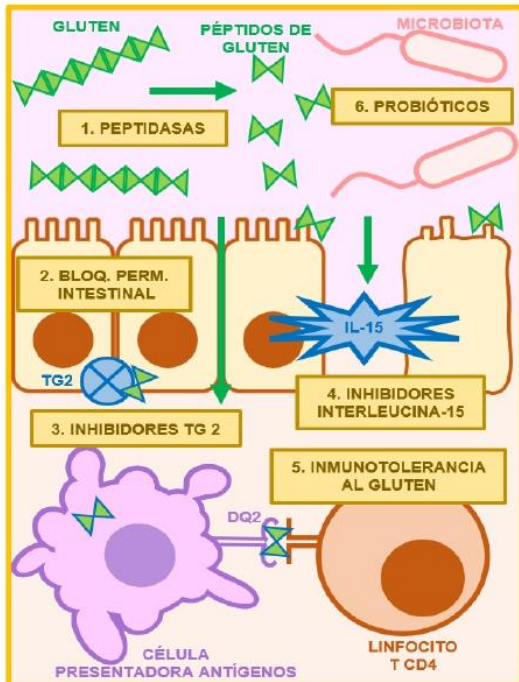
Material y Métodos

La revisión sistemática se ha realizado a partir de una búsqueda bibliográfica en *Pubmed*, *Web of Science* y *ClinicalTrials.gov* principalmente, mediante la combinación de términos como Celiac Disease, Non-dietary therapies, drug treatment, entre otros. Se incluyeron artículos basados en ensayos clínicos en humanos en los últimos 10 años. Tras un proceso de lectura, cribado y selección de estudios, se incluyeron finalmente 49 artículos y ensayos.

Búsqueda de artículos y ensayos a través de bases de datos



Resultados y Discusión



1. Peptidasas. Consiste en acompañar las ingestas con proteasas que puedan digerir completamente el gluten. La “Latiglutenasa”, actualmente en desarrollo, ha demostrado reducir la sintomatología y la densidad de Linfocitos Intraepiteliales en pacientes de EC seropositivos.
2. Bloqueantes de la permeabilidad intestinal. La “Larazotida” es un fármaco que impide el paso de prolaminas a la lámina propia. Inicialmente demostró provocar una reducción sintomática, llegando a ser el primer fármaco estudiado en un ensayo clínico de fase 3, pero finalmente tuvo que ser suspendido.
3. Inhibidores de la Transglutaminasa 2 (TG2). “ZED1227” es un fármaco que inhibe la TG2, evitando la desaminación de los péptidos del gluten y por tanto su unión a HLA-DQ2. Está en fases muy iniciales pero parece prometedor ya que demostró mejoras en la biopsia intestinal.
4. Inhibidores de la interleucina 15. En la investigación del bloqueo de esta citocina, los ensayos mostraron efectos secundarios graves, por lo que la investigación actualmente se orienta a EC refractaria.
5. Inmunotolerancia al gluten. El intento de restablecer la tolerancia a los péptidos del gluten es una de las dianas más exploradas. Tras el fracaso de una primera vacuna, actualmente se está investigando “TAK-101” que ha demostrado un descenso de las células T efectoras que migran específicamente al intestino.
6. Tratamientos microbiológicos. La modificación de la microbiota intestinal mediante probióticos no ha mostrado beneficios claros. Actualmente se encuentra en investigación el uso del trasplante de microbiota fecal.

Conclusiones

- Actualmente, la investigación se orienta más hacia una herramienta complementaria a la DLG que a un tratamiento sustitutivo.
- Las peptidasas son la terapia cuya puesta en práctica parece más factible a corto plazo, debido a sus buenos resultados y seguridad. Menos desarrolladas pero muy prometedoras, encontramos la inhibición de la TG2 y la inducción de tolerancia.
- Las principales limitaciones para la investigación son la dificultad de cuantificar los resultados de los estudios de forma fiable sin recurrir a la morfometría histológica en biopsia intestinal, cara e invasiva, y la falta de estudios en la edad pediátrica.

Bibliografía

8. Syage JA, Murray JA, Green PHR, Khosla C. Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci* 2017;62:2428-2432.
18. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2021;385:35-45.
26. Kelly CP, Murray JA, Leffler DA, Getts DR, Bledsoe AC, Smithson G, et al. TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2021;161:66-80.