

Avances en el abordaje de la enfermedad celiaca

Hacia una modificación de nuestra práctica clínica

Dr Alfonso Rodríguez Herrera

2º Curso AAGHNP-LACTALIS de Formación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

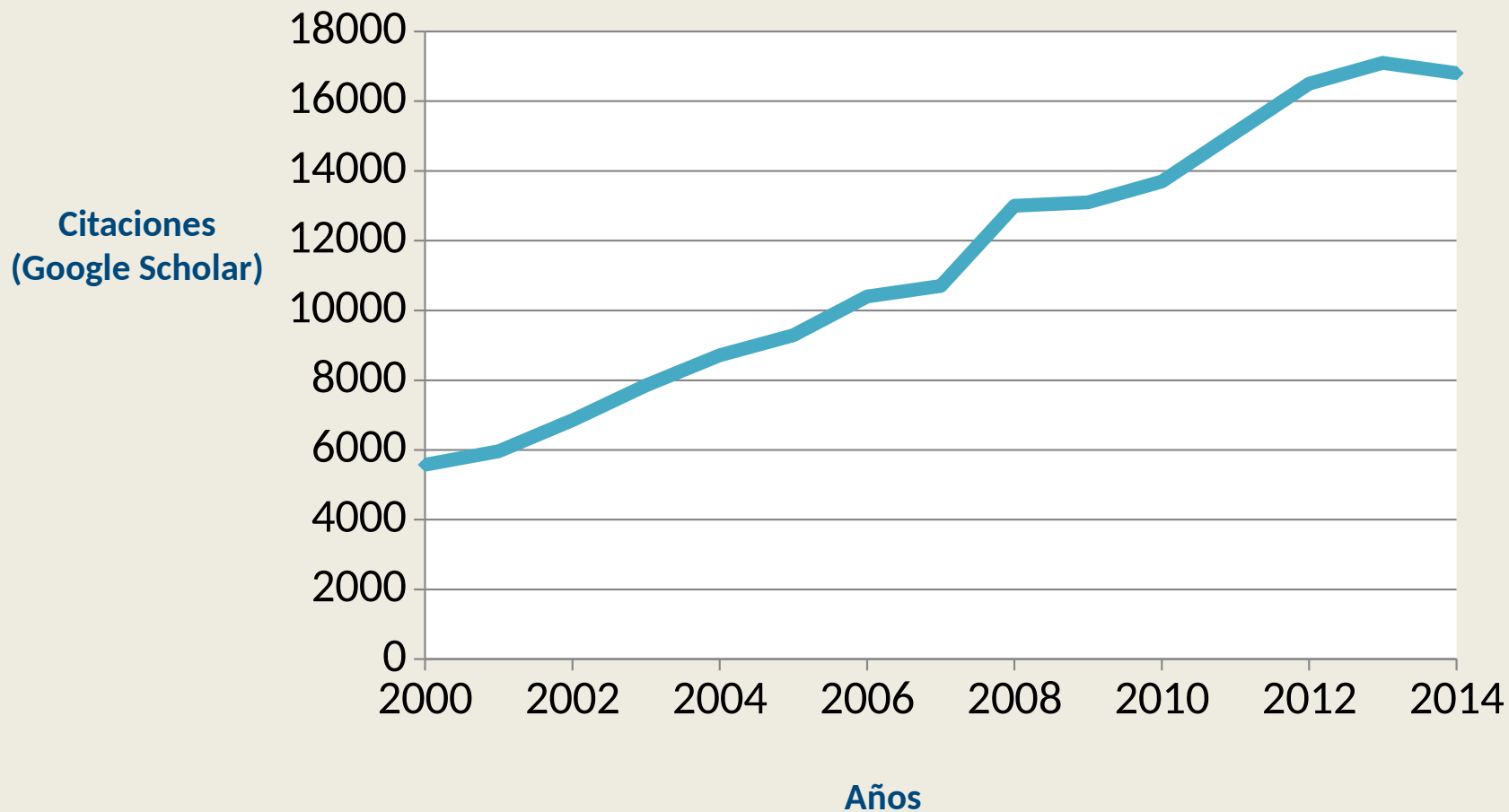


Abril 2017

THE DARK SIDE OF COMPLIANCE



Evolución en el número de citaciones de “Dieta sin Gluten”



Asegureme
que NO he
comido gluten



Monitorización de la Dieta Sin Gluten

Cumplimiento, más un deseo que una realidad...

**Lo siento,
metí la pata**

**Transgresiones
comunicadas**

32.6 - 55.4 %

**Le aseguro doctor,
que hago bien la dieta**

Entre los que dicen
hacerlo bien

36% - 55%

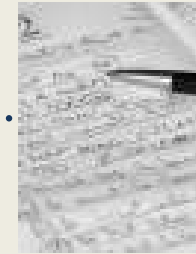
no alcanzan
remisión histológica



Monitorización de la dieta sin gluten hoy

1. Encuesta nutricional

*Olvidos...
Omisiones...
Falseada...
Tediosa...*



2. Serología

*Positivo tardío
Extracción de sangre
Falsos +/-*



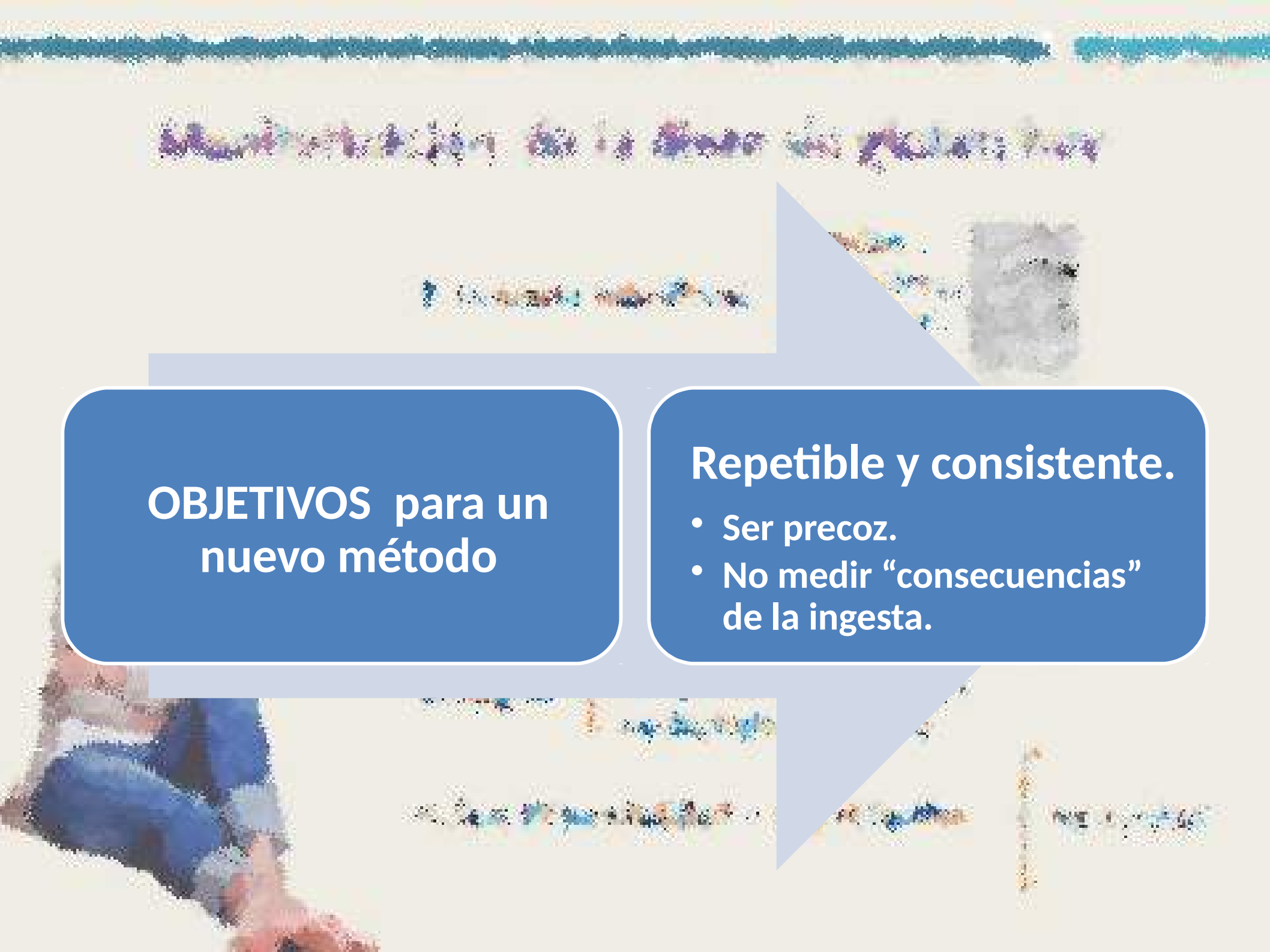
3. Biopsia

*Costoso, consume recursos
hospitalarios, incomodo*

4. Test Permeabilidad o calprotectina

Inespecífico





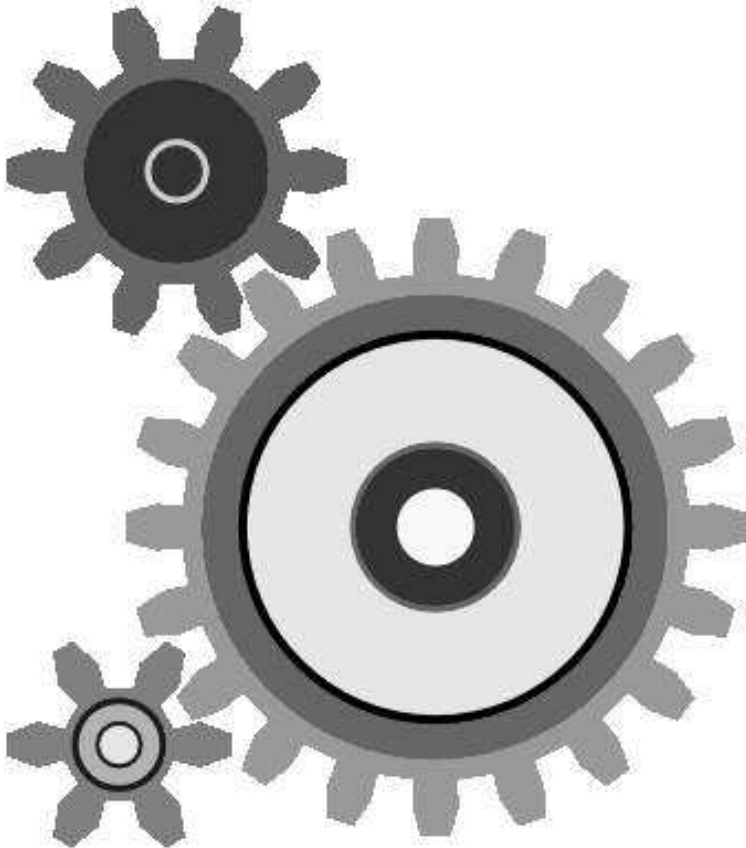
OBJETIVOS para un nuevo método

Repetible y consistente.

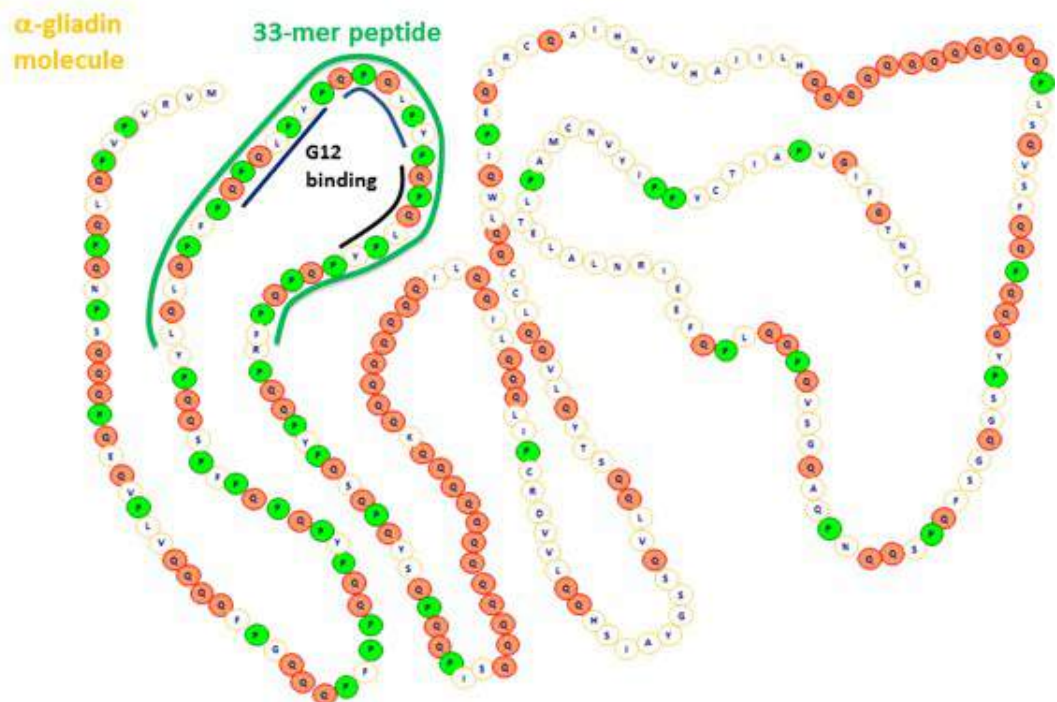
- Ser precoz.
- No medir “consecuencias” de la ingesta.

Pasos para conseguir un nuevo biomarcador

Hacia una modificación de nuestra práctica clínica



Gliadina



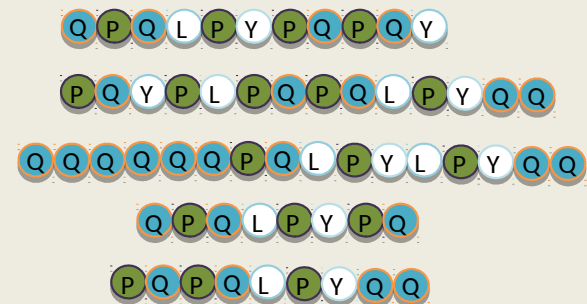
Capacidad lesiva para el intestino

Inusualmente rica en residuos de glutamina y prolina

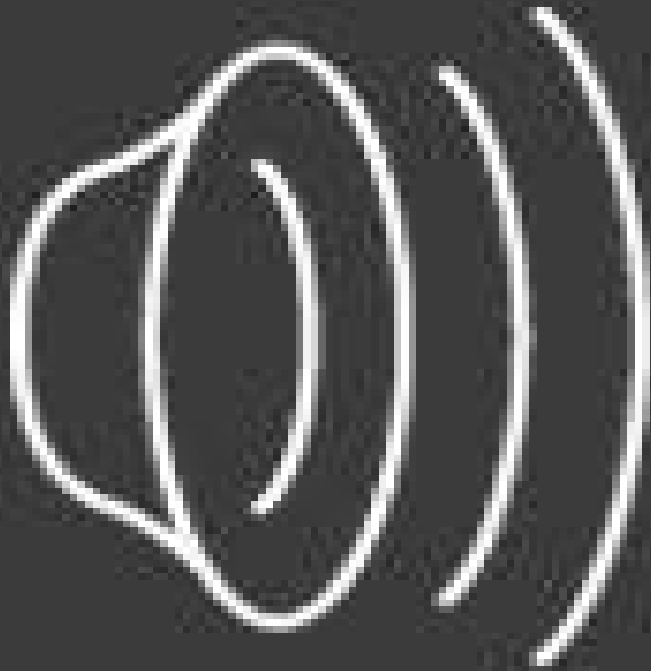
Aminoácidos implicados en la patogenia de la EC

Hidrólisis parcial por enzimas gastrointestinales

Generación péptidos tóxicos GIP

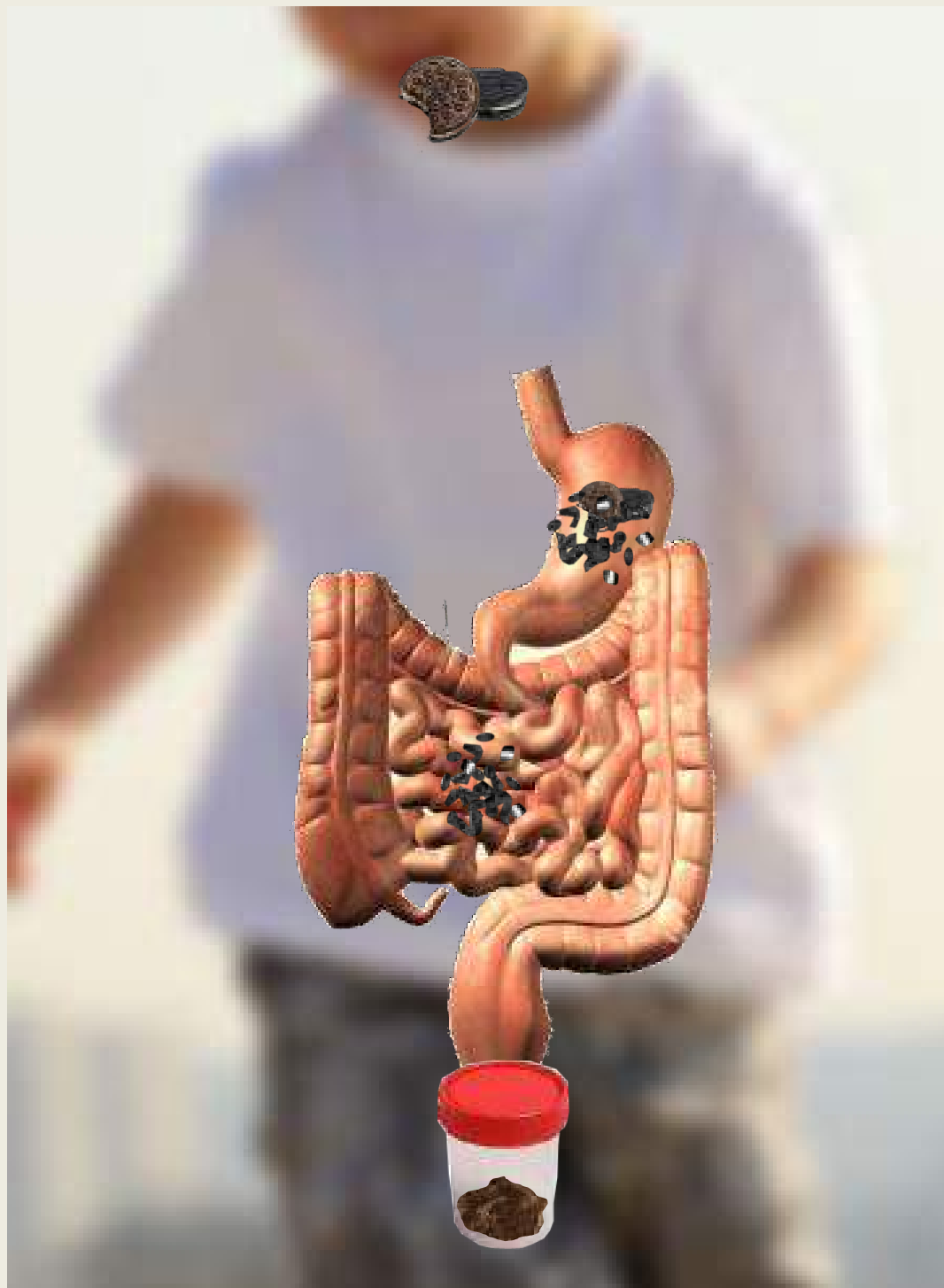


Gliadina y GIP (*Gluten Immunogenic Peptides*)



- ✓ **GIP:** péptidos que generan la mayor parte de la reacción **inmunotóxica** frente a gluten.
- ✓ Son fragmentos **resistentes a la digestión**.
- ✓ Generan una **cascada de reacciones inmunológicas**.
- ✓ Los GIP más activos **son reconocidos por el anticuerpo G12**
- ✓ **G12** se usa para **identificar gluten** en alimentos y en muestras humanas





Si probamos el
transito...



Podemos probar la
ingesta



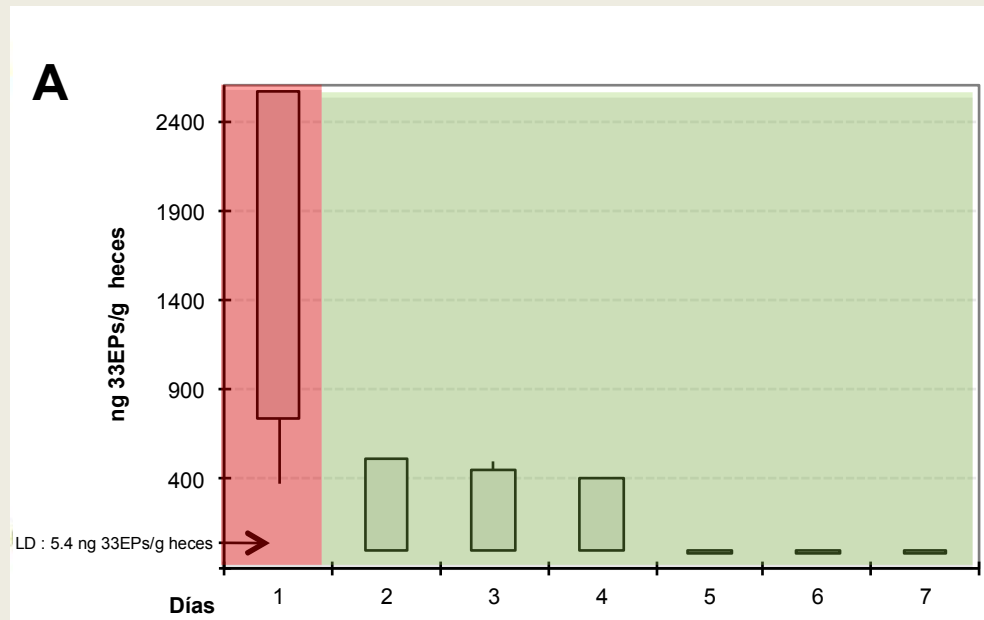
Técnicas
inmunocromatográficas y
ELISA competitivo basadas
en anticuerpo anti-gliadina
33-mer G12

Monitorización *in vivo* de los péptidos y proteínas del gluten en heces de individuos sanos tras una dieta controlada de gluten

15 sujetos sano ➡ Dieta no estandarizada con gluten ➡ Análisis heces mediante G12 competitivo y tiras inmunocromatográficas ➡ **Se detecta gluten en heces**

Tiempo de tránsito intestinal de los péptidos tóxicos

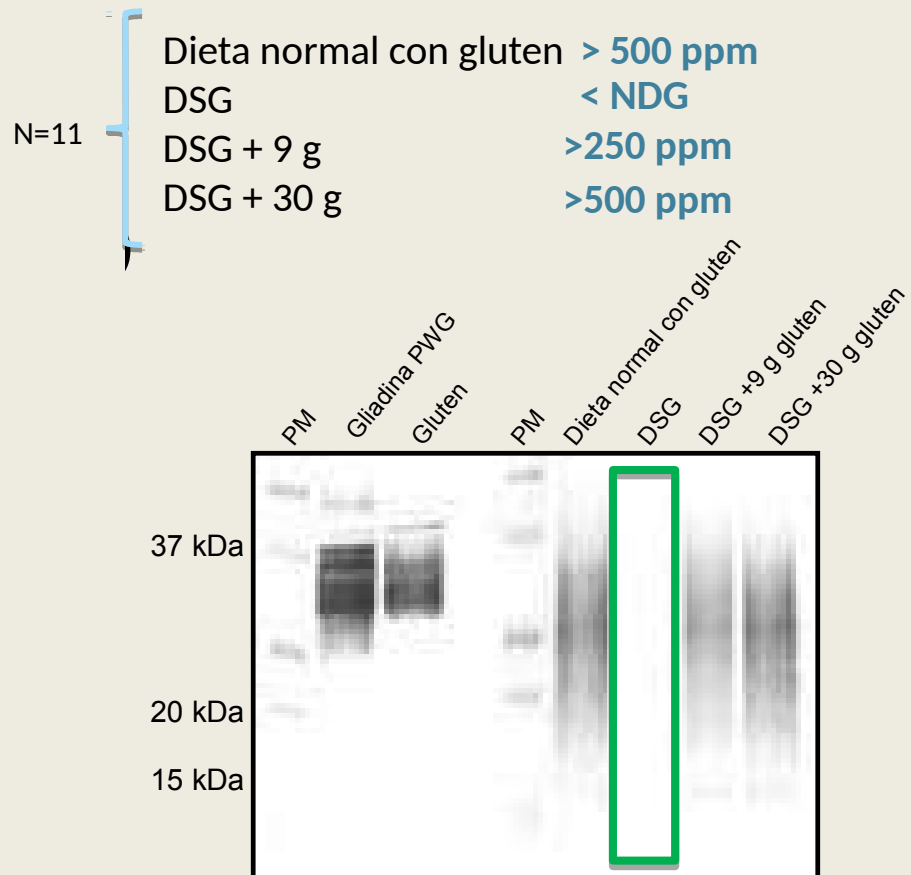
Individuos en dieta normal con gluten



DSG durante 1 semana

GIP indetectables en 2-4 días

Monitorización *in vivo* de los péptidos y proteínas del gluten en heces de individuos sanos tras una dieta controlada de gluten

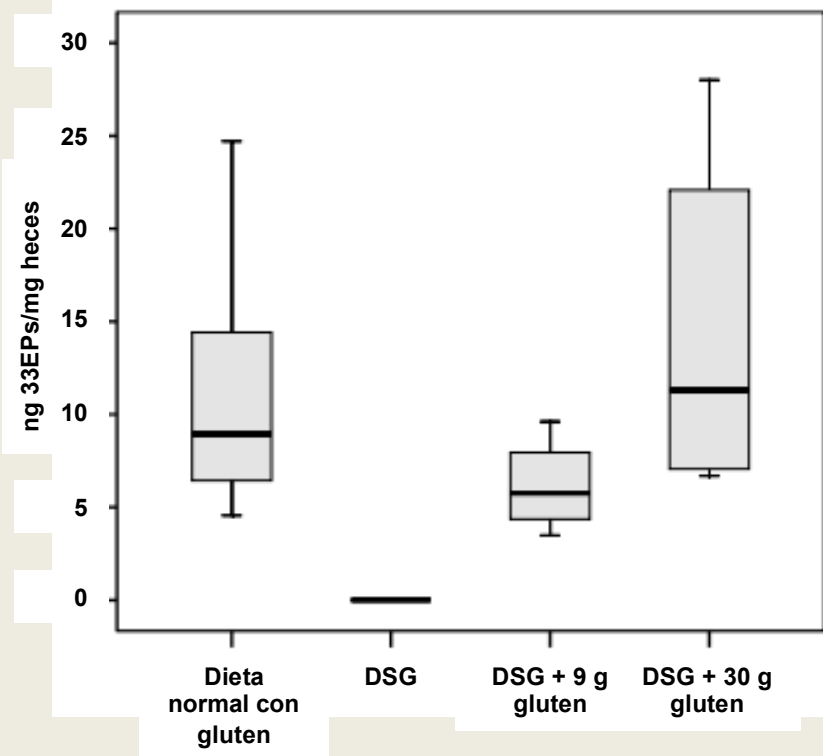


Western blot confirma :

1. **POSITIVO** en Dieta Con Gluten
2. **NEGATIVO** en Dieta Sin Gluten

Monitorización *in vivo* de los péptidos y proteínas del gluten en heces de individuos sanos tras una dieta controlada de gluten

Hay correlación
entre la cantidad de gluten
ingerido y excretado a
través de las heces 😊



Determinación de la cantidad mínima detectable en heces

Dosis crecientes de gluten (desde 50 mg a 1 g de gluten/día)

Ingesta de cantidad de gluten conocida (25 mg)



Dosis superiores a 50 mg de gluten fueron detectadas mediante métodos G12

Fuera del laboratorio...

¿funcionara?

- **Monitorización de la dieta libre de gluten en 50 pacientes celíacos**

- 43 con EC en seguimiento con DSG de más >2 años (veteranos)

42 pacientes < NDG, 1 paciente > 6 ppm gluten



Transgresión de dieta

- 7 pacientes con EC activa con dieta normal con gluten (al diagnóstico)

Se detectó gluten en todas las muestras

Las bases. Paper 1.



The American Journal of CLINICAL NUTRITION

[HOME](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [EMAIL ALERTS](#) | [ARCHIVES](#) | [SUBSCRIPTIONS](#) | [SEARCH FOR ARTICLES](#)
[SUBJECT COLLECTIONS](#) | [ASN](#)

© 2012 American Society for Nutrition



Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces^{1,2,3}

Isabel Comino, Ana Real, Santiago Vivas, Miguel Ángel Síglez, Alberto Caminero,
Esther Nistal, Javier Casqueiro, Alfonso Rodríguez-Herrera, Ángel Cebolla, and
Carolina Sousa

[« Previous](#) | [Next Article »](#)
[Table of Contents](#)

FREE ACCESS ARTICLE

This Article

First published January 18,
2012, doi: 10.3945/
ajcn.111.026708

Am J Clin Nutr March 2012
vol. 95 no. 3 670–677

Free via Free Access: **OA**

» **Abstract** *Free*

OA Full Text *Free*

Full Text (PDF) *Free*

DELIAC

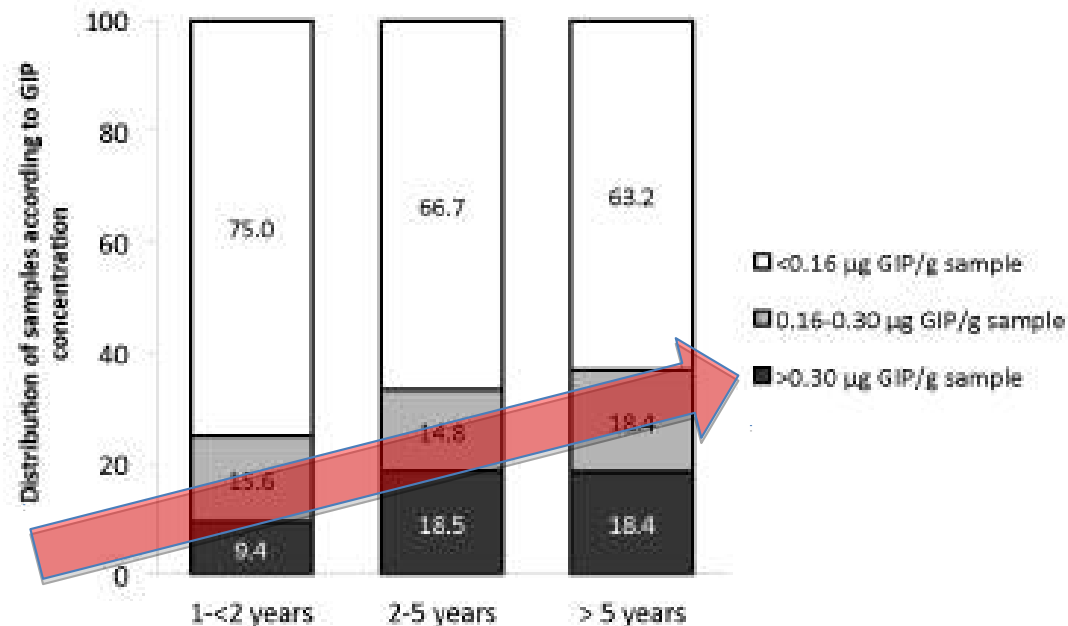
MÉTODOS PARA LA MONITORIZACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LA DIETA EN CASOS DE INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS MEDIANTE LA DETECCIÓN DE NUEVOS MARCADORES SEROLÓGICOS Y DE PÉPTIDOS ALIMENTICIOS

Este estudio es un proyecto cofinanciado por el subprograma **INNPACTO**, del Ministerio de Ciencia e Innovación, y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)



→ **Evaluar el método desarrollado para proponerlo como marcador de la adherencia a la dieta sin gluten**

Monitorización de GIP en relación a la duración de la DSG



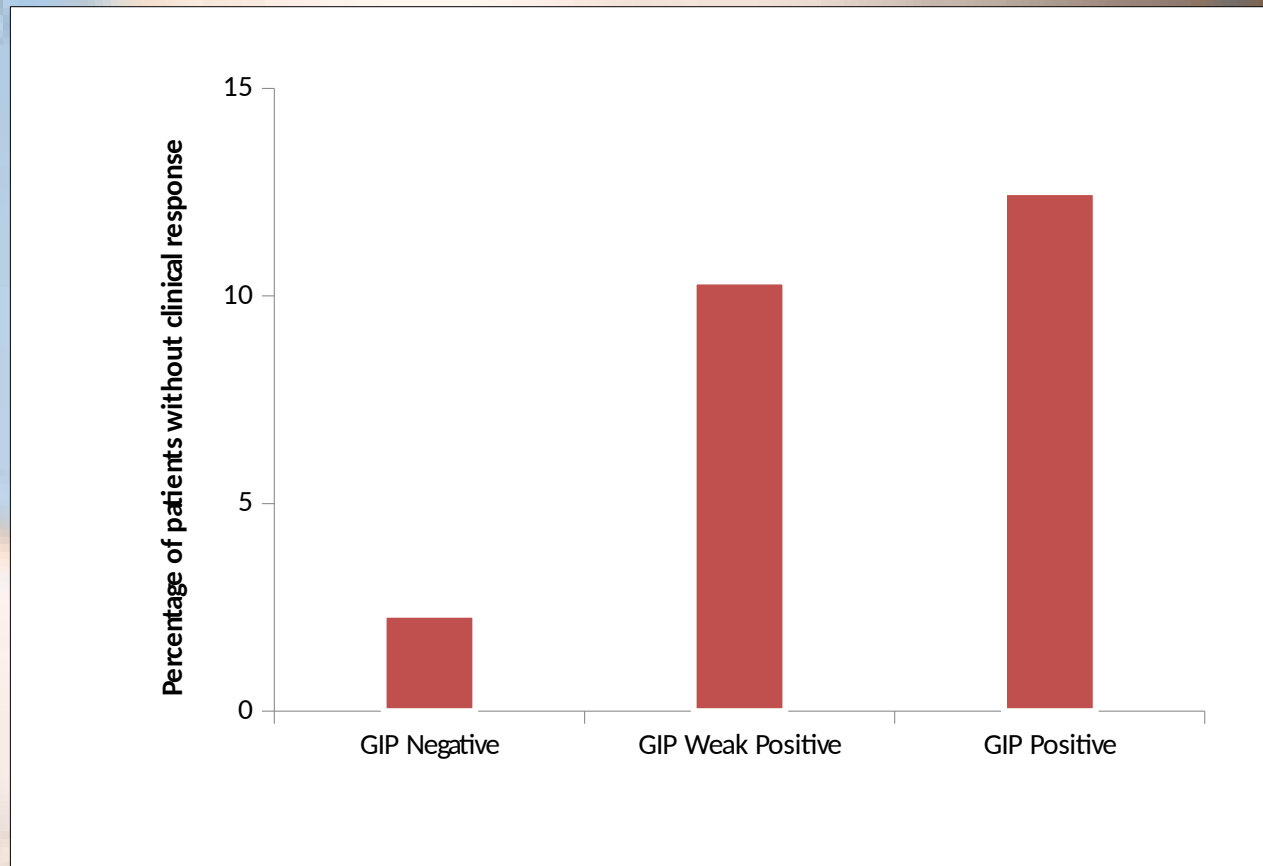
25%

33,3%

36,8%

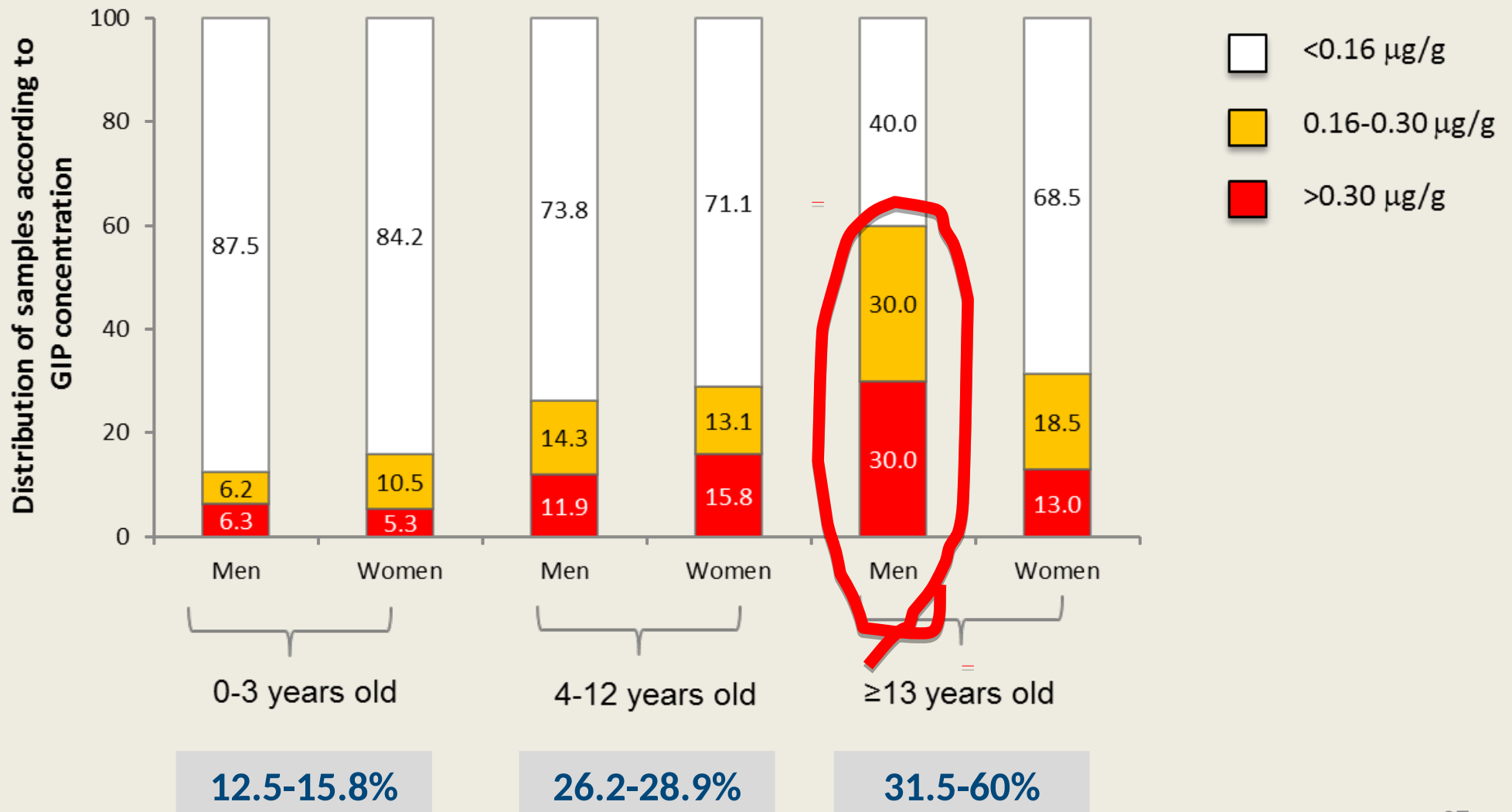
DSG > 5 años más propensos a tener GIP +

DELIAC Síntomas en celíacos con DSG



4-5 más clínica en individuos con GIP + en heces que en GIP-

Estudio de transgresiones en 188 Pacientes celíacos con >1 año en DSG



DELIAC Transgresiones >1 año en DSG



La mayoría de los celíacos diagnosticados y en **supuesta** DSG son negativos en anti-tTG a pesar de que transgreden la dieta

	Anti tTG +	Anti tTG -
GIP +	25%	75%
GIP -	10%	90%

La mayoría de los celíacos diagnosticados y en **supuesta** DSG son negativos en anti-tTG a pesar de que transgreden la dieta

	Anti tTG +	Anti tTG -
GIP +	25%	75%
GIP -	10%	90%



Reducir el nivel de gluten ingerido...

- Es suficiente para disminuir los niveles de **antiTTG y antiDGP hasta niveles negativos**.

pero ...

- **No** es suficiente para asegurar la ausencia de exposición de la mucosa a péptidos tóxicos

La forma más específica y eficaz de verificar la dieta sin gluten (DSG) es determinando GIP excretado



Open

CME

Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients

Isabel Comino, PhD¹, Fernando Fernández-Bañares, MD, PhD², María Esteve, MD, PhD², Luís Ortigosa, MD, PhD³, Gemma Castillejo, MD, PhD⁴, Blanca Fambuena, MS⁵, Carmen Ribes-Koninckx, MD, PhD⁶, Carlos Sierra, MD, PhD⁷, Alfonso Rodríguez-Herrera, MD, PhD⁸, José Carlos Salazar, MD⁹, Ángel Caunedo, MD¹⁰, J.M. Marugán-Miguelsanz, MD, PhD¹¹, José Antonio Garrote, MD, PhD¹², Santiago Vivas, MD, PhD¹³, Oreste lo Iacono, MD, PhD¹⁴, Alejandro Nuñez, BSc¹³, Luis Vaquero, MD, PhD¹³, Ana María Vegas, MD¹², Laura Crespo, MD¹², Luis Fernández-Salazar, MD, PhD¹¹, Eduardo Arranz, MD, PhD¹¹, Victoria Alejandra Jiménez-García, MD¹⁰, Marco Antonio Montes-Cano, MD, PhD¹⁵, Beatriz Espín, MD, PhD⁹, Ana Galera, MD⁸, Justo Valverde, MD⁸, Francisco José Girón, MD⁷, Miguel Bolonio, MSc⁶, Antonio Millán, MD, PhD⁵, Francesc Martínez Cerezo⁴, César Guajardo, MD³, José Ramón Alberto, MD³, Mercé Rosinach, MD, PhD², Verónica Segura, BSc¹, Francisco León, MD, PhD¹⁶, Jorge Marinich, PhD¹⁷, Alba Muñoz-Suano, PhD¹⁷, Manuel Romero-Gómez, MD, PhD⁵, Ángel Cebolla, PhD¹⁷ and Carolina Sousa, PhD¹

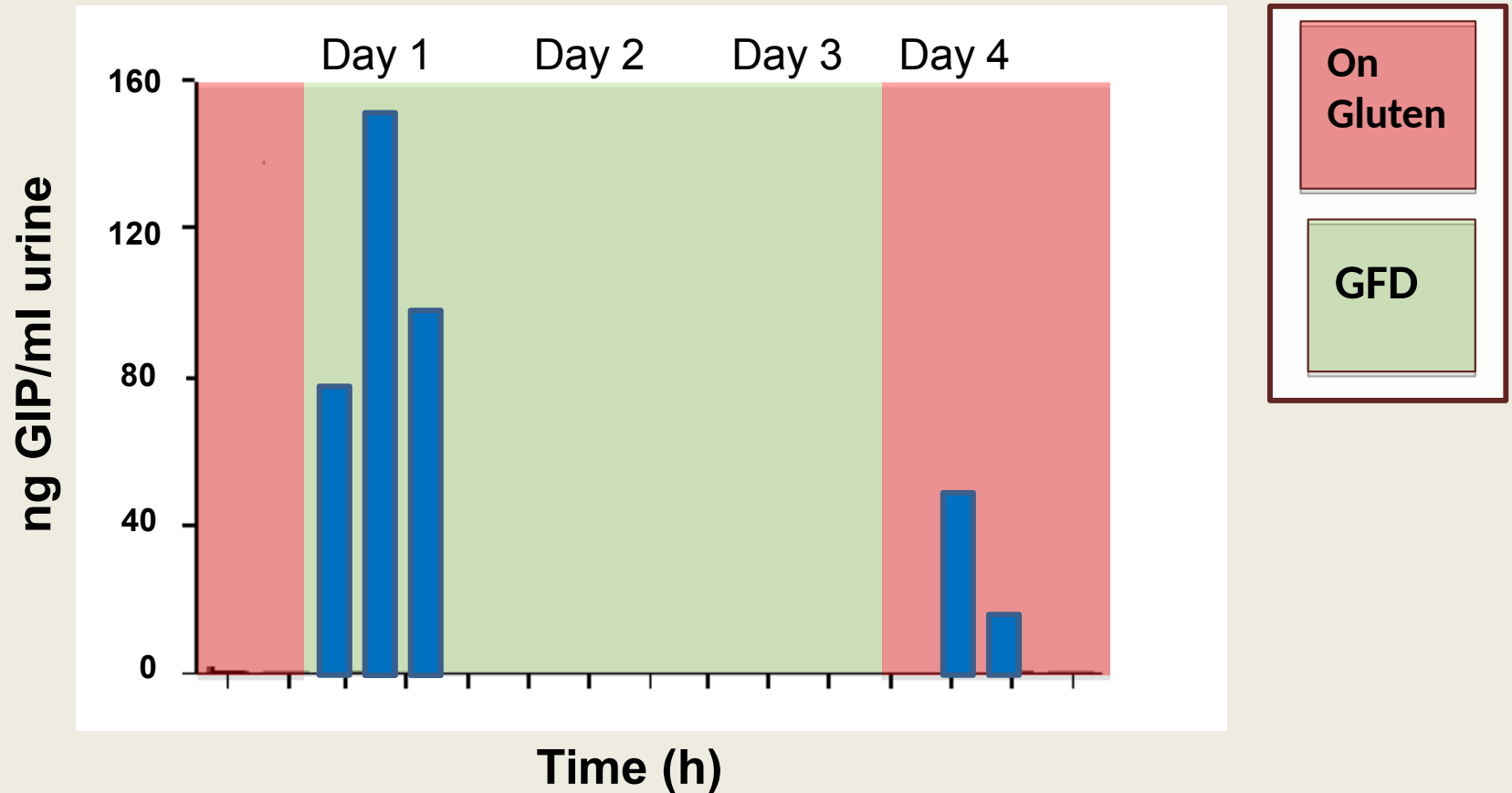
OBJECTIVES: Treatment for celiac disease (CD) is a lifelong strict gluten-free diet (GFD). Patients should be followed-up with dietary interviews and serology as CD markers to ensure adherence to the diet. However, none of these methods offer an accurate measure of dietary compliance. Our aim was to evaluate the measurement of gluten immunogenic peptides (GIP) in stools as a marker of GFD adherence in CD patients and compare it with traditional methods of GFD monitoring.

METHODS: We performed a prospective, nonrandomized, multicenter study including 188 CD patients on GFD and 84 healthy controls. Subjects were given a dietary questionnaire and fecal GIP quantified by

GLP en orina ,como biomarcador

Funciona?

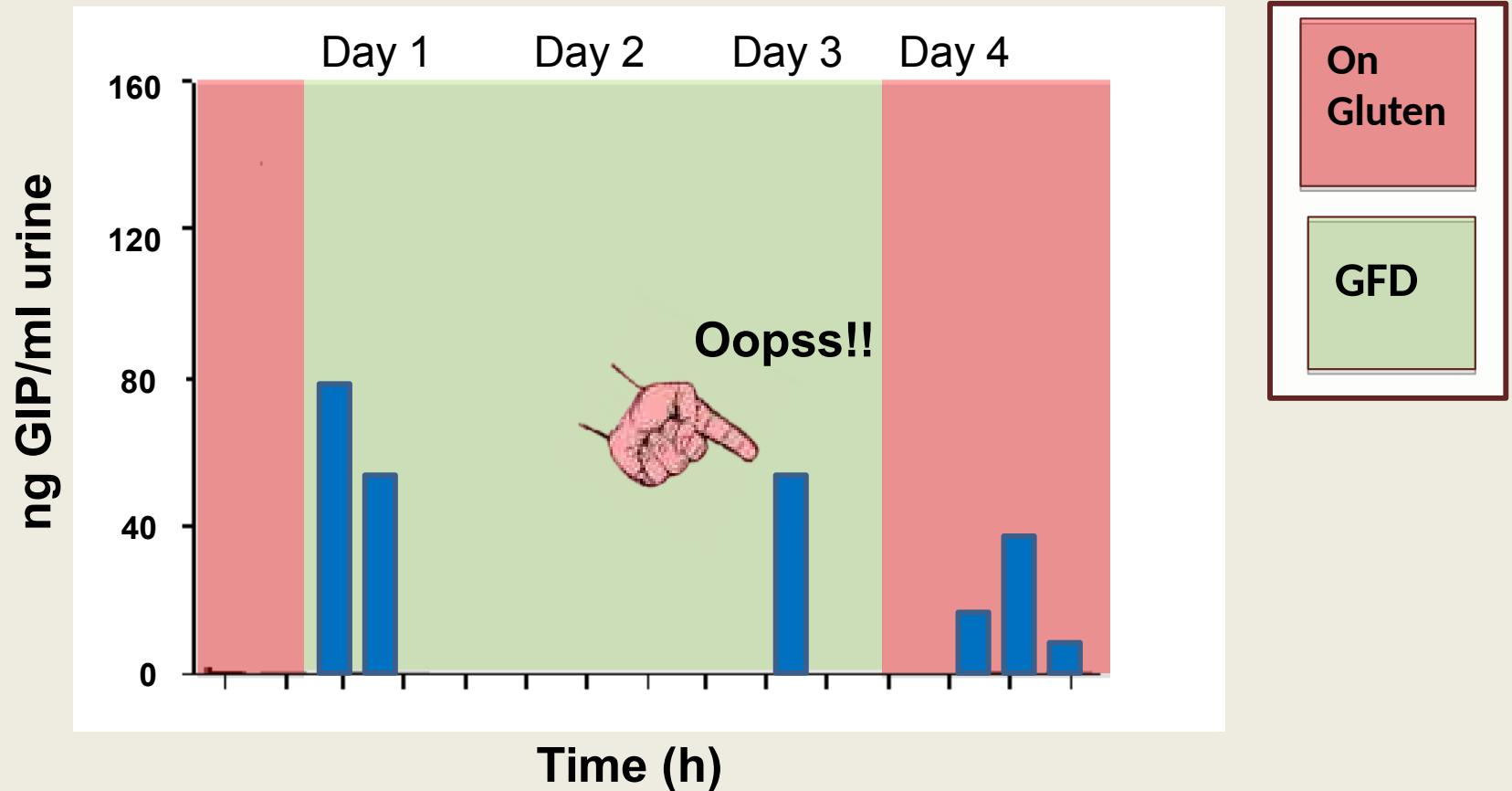
Paso inicial, voluntarios sanos



GLP en orina, como biomarcador

Funciona?

Paso inicial, voluntarios sanos

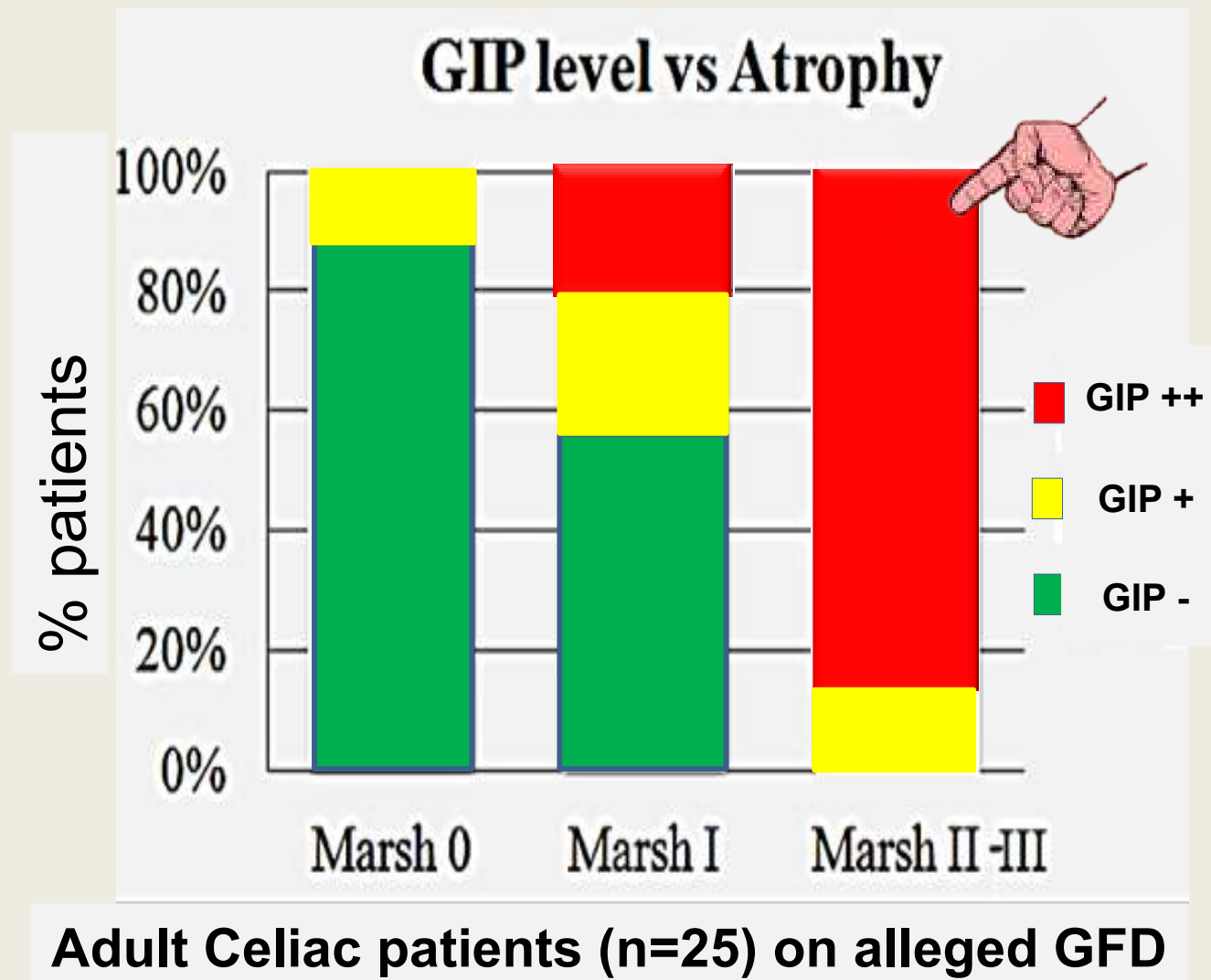


Modificando nuestra practica médica

¿Correlación entre GLP y daño en la mucosa?



Dietary transgressions in adult celiac patients: correlation with mucosal damage



Adult celiac
patients (n=25)
on alleged GFD

Coeliac disease



OPEN ACCESS

ORIGINAL ARTICLE

Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing

María de Lourdes Moreno,¹ Ángel Cebolla,² Alba Muñoz-Suano,² Carolina Carrillo-Carrion,² Isabel Comino,¹ Ángeles Pizarro,³ Francisco León,⁴ Alfonso Rodríguez-Herrera,⁵ Carolina Sousa¹

¹Facultad de Farmacia, Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

²Biomedal S.L., Sevilla, Spain

³Unidad Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁴Celimmune, Bethesda, Maryland, USA

⁵Unidad de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Hispalense

ABSTRACT

Objective Gluten-free diet (GFD) is the only management for coeliac disease (CD). Available methods to assess GFD compliance are insufficiently sensitive to detect occasional dietary transgressions that may cause gut mucosal damage. We aimed to develop a method to determine gluten intake and monitor GFD compliance in patients with CD and to evaluate its correlation with mucosal damage.

Design Urine samples of 76 healthy subjects and 58 patients with CD subjected to different gluten dietary conditions were collected. A lateral flow test (LFT) with

Significance of this study

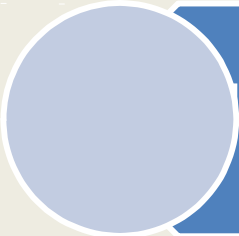
What is already known on this subject?

- ▶ Ensuring the compliance of gluten-free diet (GFD) by patients with coeliac disease (CD) is a crucial step in the management of CD. According to several reports, dietary transgressions are relatively frequent (36% to 55%).

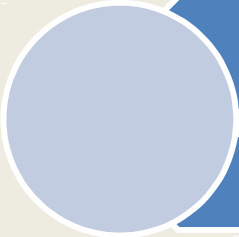


Modificando nuestra practica médica

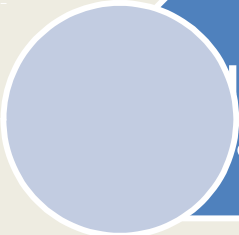
Uso del test de detección de gluten en heces



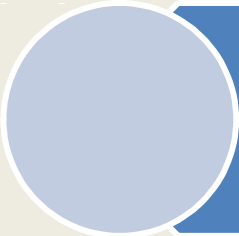
durante el diagnóstico de la enfermedad celíaca: para asegurar que una cantidad de gluten suficiente ha sido ingerida



Después del diagnóstico: para verificar una correcta adherencia a DSG.



Cuando los síntomas no se han eliminado por completo tras seguir la DSG: para identificar fuentes de ingestión involuntaria de gluten

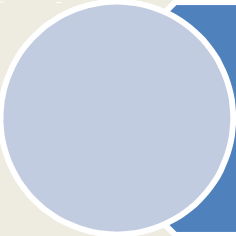


Cuando la serología es positiva tras más de 1 año en DSG

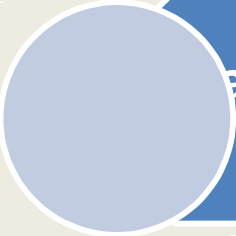


Modificando nuestra practica médica

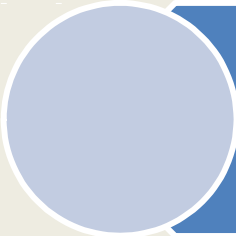
Uso del test de detección de gluten en heces



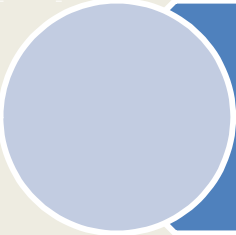
Para descartar **Enfermedad Celiaca Refractaria**: si se detecta GIP en heces probablemente hay mal cumplimiento de la DSG.



Para mostrar exposición al gluten en ensayos clínicos para nuevas terapias para la EC.



Para determinar si los pacientes han disminuido de manera significativa los niveles de GIP en heces desde el diagnóstico.

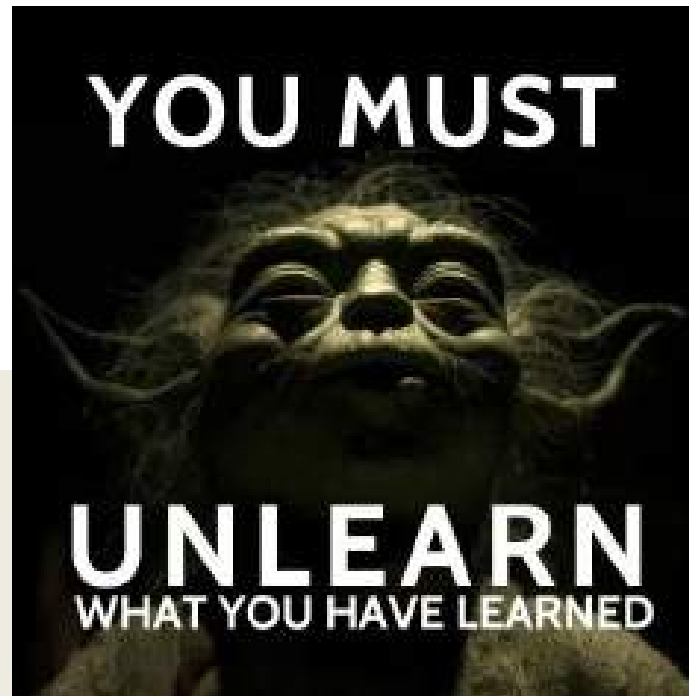


DSG en pacientes con sensibilidad al gluten no-celiaca.

Modificando nuestra práctica médica

GIP EN CONSULTA

VER EL MUNDO DESDE OTRA
PERSPECTIVA



Caso 1 Pediátrico: Sintomatología persistente

DIAGNÓSTICO

Edad: 7 Años

Enfermedad celíaca desde hace 2 años
(AntiTG IgG positivos/Biopsia Marsh IIIb).

EXPLORACIÓN FÍSICA

BEG, sin aspecto de enfermedad.
Persiste dolor, actualmente tiene mala respuesta a la exclusión de lactosa.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hidrógeno espirado H₂ (malabsorción de lactosa): normal, Ac proteínas de la leche: positivo.

Anticuerpos EC: **anti-Gliadina IgA y anti-tTG IgA negativos.**

Sin GIP

¿Es una alergia a proteínas vacunas?

¿Transgresión dietética?

¿Es un falso negativo de la serología?

Con GIP



Transgresión de la dieta



Descartamos otras patologías



No más pruebas invasivas

Caso 2 Pediátrico: Síntomas neurológicos

DIAGNÓSTICO

Niña diagnosticada como celíaca e hipoplasia de vermix cerebeloso

6 años en DSG

EXPLORACIÓN FÍSICA

Trastorno severo de la marcha al debut de la enfermedad que revirtió en pocas semanas con DSG

EVOLUCIÓN

Tras 1 semana de comedor escolar, la familia aprecia claro deterioro en la marcha y cansancio precoz.

Sospechan de contaminación en el comedor escolar. La dirección niega contaminación.

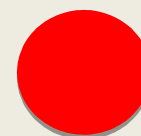
Sin GIP

¿Comida contaminada pese a los controles?

¿Transgresión dietética?

¿Otras afectaciones neurológicas?

Con GIP



Transgresión de la dieta



Comedor contaminado



No más pruebas complementarias

Caso 3 Pediátrico: Reaparición síntomas digestivos

DIAGNÓSTICO

Niña 12 años celiaca.

Padre celíaco. La madre es instructora de dieta sin gluten

EXPLORACIÓN FÍSICA

Reaparición de dolor abdominal.

Sospechan contaminación de la dieta (en el último año el padre ha pasado de Marsh 0 a Marsh 1).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Test de hidrógeno revela sobrecrecimiento bacteriano y tras ciclo de metronidazol persisten síntomas

Sin GIP

¿Síntomas debidos a sobrecrecimiento bacteriano persistente?

¿Transgresión dietética a pesar de la experiencia familiar?

¿Otras afectaciones digestivas?

Con GIP



Transgresión de la dieta



Foco identificado



No más pruebas complementarias

Caso 4 Pediátrico: Anti transglutaminasa persistente

DIAGNÓSTICO

Edad: 17 Años

Celiaquia en seguimiento. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA positivo debilmente mantenido. Tiroiditis de Hashimoto

EXPLORACIÓN FÍSICA

BEG, sin aspecto de enfermedad.

La chica dice que es estricta con el cumplimiento de la dieta. La madre no se fía del cumplimiento de su hija adolescente.

EVOLUCIÓN

Anticuerpos : antitransglutaminasa positivo 9,2 (normal hasta 7)
AC ANTITIROGLOBULINA >500.

ANTITPO: >1300.

TSH,T4L normal

Sin GIP

¿Comida contaminada pese a los controles?

¿Transgresión dietética?

¿Falso positivo por autoinmunidad?

Con GIP



NO transgresión de la dieta

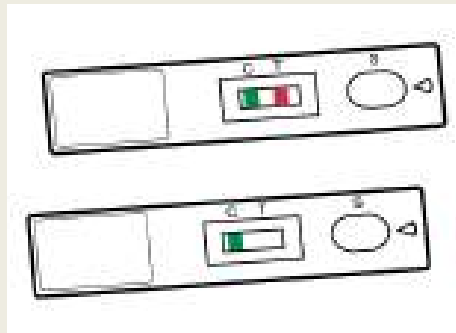


Buen cumplimiento



No más pruebas complementarias

Propuesta para el seguimiento DSG



GIP en heces

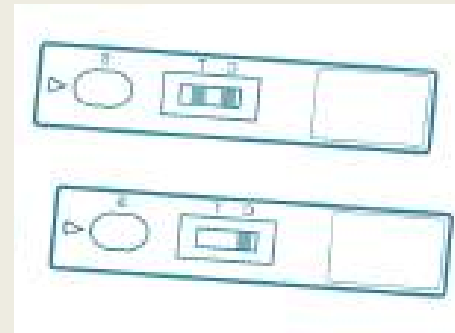
Transgresiones periódicas,
involuntarias, repetidas en
el tiempo. 2 - 7 días



Ingesta de
gluten



Sin
ingesta



GIP en orina

Transgresiones puntuales,
sospecha de
contaminación. 2h - 48h

Seguimiento de Pacientes Celíacos

	Al diagnostico	A 3-6 meses	A 1 año	Anualmente
EMA	L ₀			
TTG-IgA	L ₀	L ₀	L ₀	L ₀
DGP-IgG	L ₀	L ₀	L ₀	L ₀
CBC	L ₀	L ₀		
Estudios de Fe	L ₀		L ₀	L ₀
TSH+ T4	L ₀			
Vitamina D	L ₀		L ₀	L ₀
Revisión Dietista	L ₀	L ₀		L ₀
GIP heces/orina	L ₀	L ₀	L ₀	L ₀

Hacia una modificación de nuestra práctica clínica