

Infliximab en el tratamiento de enfermedad celíaca refractaria. A propósito de un caso

Blanco García P¹, Cañizo Outeiriño A^{1,2}, Izquierdo Navarro MC¹, Izquierdo Santervas S³

1. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

2. Grupo de Investigación Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España.

3. Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

Fecha de recepción: 14/04/2024 Fecha de aceptación: 02/05/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000100013>

RESUMEN

La enfermedad celíaca refractaria (ECR) es una variante de la enfermedad celíaca convencional y se caracteriza por la persistencia de atrofia intestinal y síntomas a pesar de una dieta exenta de gluten. Es una enfermedad con baja prevalencia cuyo abordaje terapéutico no está bien definido, dada su baja incidencia. La escasa evidencia científica disponible dificulta la elección del tratamiento farmacológico. El único tratamiento con eficacia demostrada es una dieta sin gluten (DSG) para toda la vida.

Dentro de las opciones de tratamiento terapéuticas se utilizan fármacos inmunosupresores (corticoides y azatioprina) o infliximab. Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de ECR que recibe infliximab como uso *off-label* tras varias líneas de tratamiento.

Palabras clave: Infliximab, enfermedad celíaca, enfermedad celíaca refractaria, gluten, dieta sin gluten, no respondedores a enfermedad celíaca.

Infliximab for the treatment of refractory coeliac disease: a case report

ABSTRACT

Refractory coeliac disease (RCD) is a variant of conventional coeliac disease characterized by the persistence of intestinal atrophy and symptoms despite a gluten-free diet (GFD). It is a disease with a low prevalence whose therapeutic approach is not well defined given its low incidence. The limited data evidence available makes difficult to choose a pharmacological treatment for RCD. The only treatment with proven efficacy is a lifelong GFD. Among the pharmacological treatment options, immunosuppressive drugs (corticoids and azathioprine) or infliximab are the most prescribed. It is presented a case report of a patient diagnosed with RCD who receives infliximab as *off-label* use after several lines of treatment.

Keywords: Infliximab, coeliac disease, refractory coeliac disease, gluten, gluten-free diet, non-responsive celiac disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía inmunomediada inducida por la ingesta de gluten. Afecta a pacientes predispuestos genéticamente, y se presenta con manifestaciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal) y/o sistémicas (anemia, pérdida de peso, osteoporosis). Ante la sospecha de EC deben solicitarse pruebas serológicas (los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-TG) y anti-endomisio (anti-EMA) son altamente específicos) y una biopsia duodenal que, si demuestra atrofia en vellosidades, confirmará el diagnóstico^{1,2}.

La única terapia efectiva para la EC en el momento actual es una dieta sin gluten (DSG), siendo los objetivos la remisión clínica y serológica y la recuperación de la atrofia³.

La recuperación histológica puede ser lenta y tardar más de dos años, retraso relacionado en ocasiones con un cumplimiento inadecuado de la DSG. La persistencia de atrofia y síntomas a pesar de una DSG debe hacer pensar en una enfermedad celíaca refractaria (ECR)². Como tratamiento se han utilizado corticoides (budesonida, prednisona), azatioprina o infliximab (IFX)³. Su poca frecuencia y la escasa evidencia disponible dificulta la elección del tratamiento farmacológico de la ECR.

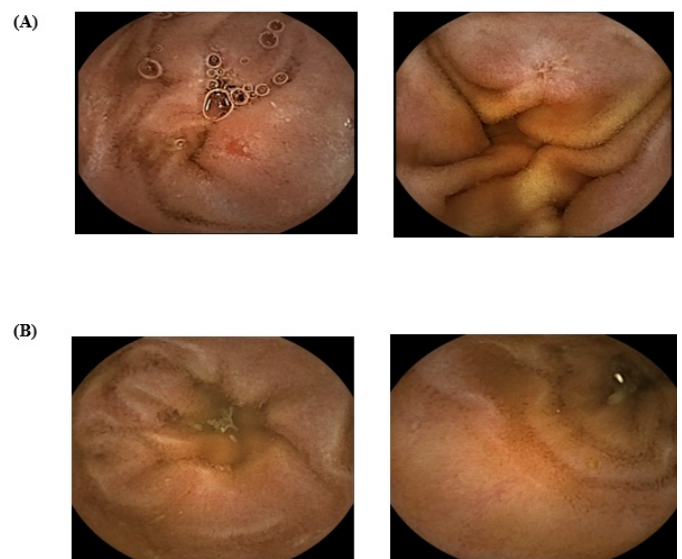
A continuación presentamos el caso de una paciente diagnosticada de ECR a la que se le prescribió IFX como uso off-label.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 45 años diagnosticada de EC en el contexto de diarrea y pérdida de peso. Presentaba deficiencia de IgA, con IgG anti-TG y anti-EMA positivos. En la biopsia duodenal se objetivó atrofia de vellosidades. Realiza seguimiento a cargo del Servicio de Digestivo con una DSG estricta.

A pesar de más de 5 años con DSG, la paciente continuaba con deposiciones frecuentes, sin recuperar peso, aunque sin alteraciones analíticas. La atrofia vellositaria fue persistente en la biopsia duodenal. Se comprobó el adecuado cumplimiento de la DSG mediante la determinación de péptidos inmunogénicos de gluten en heces (GIP), y se descartaron otras causas de atrofia vellositaria. En este contexto, se planteó el diagnóstico de ECR. La citometría de flujo descartó la presencia de linfocitos intraepiteliales (LIEs) aberrantes, considerando una ECR de tipo 1. En la cápsula endoscópica (CE) se objetivaron hallazgos compatibles con yeyunitis ulcerativa (Figura 1).

Figura 1. Imágenes captadas por cápsula endoscópica en Junio 2022 previo a la administración de infliximab (A): se descarta la presencia de LIEs aberrantes, se observa atrofia vellositaria e infiltrado inflamatorio, erosiones y úlceras duodenales, afta puntiforme y dos pólipos de 2-3 mm en íleon terminal. Tras 1 año de tratamiento con infliximab (B): no se observa un patrón de pérdida de vellosidades, se identifica enteropatía leve sin progresión respecto al año previo, sin úlceras ni erosiones claras en duodeno o yeyuno, sin parcheado eritematoso y ausencia de actividad inflamatoria; algún afta aislada en íleon terminal.



Se inició tratamiento con budesonida 3 mg/día durante 2 meses, con mejoría parcial, añadiéndose 25 mg/día de azatioprina (guiada por la actividad de la tiopurina metiltransferasa), que hubo que suspender por intolerancia digestiva.

Se solicitó tratamiento con IFX, siguiendo la pauta de enfermedad inflamatoria intestinal (EII): 5 mg/kg en fase de inducción (semanas 0, 2 y 6), continuando la pauta cada 8 semanas. Por niveles plasmáticos de fármaco indetectables tras 14 semanas de tratamiento, se incrementó la dosis de IFX a 10mg/kg y se acortó el tiempo entre dosis a 4 semanas (Tabla 1).

Transcurrido un año de tratamiento, y a pesar de niveles bajos de IFX, la paciente permanece asintomática, con ganancia de peso progresiva, desaparición de la atrofia en la biopsia duodenal, y desaparición de las úlceras en yeyuno objetivadas en la CE.

Tabla 1: Evolución de datos antropométricos, analíticos, clínicos y serológicos.

	Inicio IFX (Junio 2022)	Administración de IFX		
		Pre- mantenimiento	1ª intensificación	2ª intensificación
Datos antropométricos				
Peso (kg)	44,5			48
IMC (kg/m ²)	16,5			17,84
Datos analíticos referentes a desnutrición				
Hb (g/dL)	12,9			12,5
Ferritina (ng/mL)	99,5			84,3
Hierro (µg/dL)	86			70
TSH (mUI/L)	1,71			0,67
Zn (µg/dL)	130			80,1
Albúmina (g/dL)	4,7			4,5
Prealbúmina (mg/dL)	22			26
B12 (pg/mL)	287			261
Folato (ng/mL)	5,3			4,9
Vit D (ng/mL)	21,6			19
Datos clínicos				
Nº deposiciones/día	4	2	1	1
Niveles IFX (mg/L)		5,97	0,02	0,26
PIG	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Histología	Atrofia vellositaria (MARSH 3a)			Linfocitosis intraepitealial (MARSH 1)
Citometría de flujo	LIEs: 14.6% Linfocitos T γδ: 35.9%. Se descartan LIEs aberrantes.			
Serologías EC				
Anti- EMA	Negativo			Negativo
Anti- TG	Negativo			Negativo
Ig A (mg/dl)	81,6			No extraído

anti-EMA: anticuerpos antiendomio; anti-TG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; EC: enfermedad celiaca; ECR-2: enfermedad celiaca refractaria tipo 2; Hb: hemoglobina; IFX: infliximab; IMC: índice de masa corporal; LIEs: linfocitos intraepiteliales; PIG: péptido inmunogénico del gluten; TSH: hormona estimulante del tiroides

DISCUSIÓN

La ECR es una variante de la EC, con síntomas persistentes y atrofia vellositaria a pesar de DSG. Con baja prevalencia (<1%), afecta mayoritariamente a mujeres en edad adulta^{2,4}. La ECR se clasifica en subtipos diferentes en cuanto al diagnóstico y pronóstico: la ECR tipo 1 presenta un patrón de LIEs similar a la EC convencional; la ECR tipo 2 muestra LIEs aberrantes, con riesgo de linfoma intestinal y asociada a un peor pronóstico⁵. Para el diagnóstico es imprescindible descartar la ingesta de gluten en la dieta, testando los GIP en orina o heces⁴. La normativa europea sobre el etiquetado solo incluye como productos "sin gluten" aquellos con <20ppm, siendo el umbral para desencadenar sintomatología muy variable, complicando la restricción estricta dietética³.

Recientemente el American College of Gastroenterology ha actualizado las recomendaciones de tratamiento de EC¹ y el Ministerio de Sanidad ha elaborado un protocolo para el diagnóstico precoz⁴. En cuanto a la ECR, en el año 2022, se publicó un consenso de expertos aprobado por la American Gastroenterological Association⁶. Lo cierto es que no existen ensayos clínicos que evalúen alternativas terapéuticas en la ECR, y únicamente disponemos de reportes de casos con experiencia en práctica clínica^{7,8,9,10}. La utilización de budesonida, prescindiendo de la cubierta entérica para actuar en la sección proximal del intestino, mejora la clínica digestiva^{5,6}. En corticorresistencia la alternativa más empleada es azatioprina a dosis similares a las empleadas en EI (2,5 mg/kg/día)⁴.

Se han detectado niveles elevados de TNF- α en el epitelio intestinal de pacientes con EC no tratada, relacionados con patogenia de enfermedad mediada por linfocitos T. En ECR, IFX se postula como una opción terapéutica debido a su mecanismo de acción, reduciendo el exceso de linfocitos acumulados en lámina propia, responsables de la atrofia vellositaria intestinal⁴. Rawal et al describieron el caso de una paciente pediátrica que logró la curación mucosa tras 8 meses con IFX 5 mg/kg/8 semanas⁷; Costantino et al lograron excelentes resultados mejorando la clínica digestiva, ganancia de peso y curación histológica tras dos años de tratamiento⁸. El caso de Turner et al con una dosis única de IFX (5mg/kg) posibilitó el tapering de corticoides asociados a azatioprina como mantenimiento durante un año⁹. Gillet et al también describieron como la combinación de IFX junto con un inmunosupresor, logró a los dieciocho meses curación de la atrofia duodenal¹⁰.

En nuestro caso, la administración de IFX logró recuperar la integridad intestinal tras un año de tratamiento en una paciente en la que las terapias de primera línea habían fracasado. La mayor limitación del manejo fue la dificultad para obtener datos objetivos de respuesta, salvo el número de deposiciones y el peso. No obstante, ha podido comprobarse mejoría histológica y endoscópica con la cápsula. Consideramos que IFX podría emplearse como terapia de rescate en ECR en pacientes seleccionados, considerando la eficacia en los casos publicados y la amplia experiencia de uso en sus indicaciones aprobadas. No obstante, la evidencia existente es escasa siendo necesarios ensayos clínicos aleatorizados que nos ayuden a establecer la estrategia terapéutica más adecuada en esta patología³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, P. Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023; 118(1):59-76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075
2. Rej A, Sanders DS. An update on coeliac disease from the NHS England National Centre for Refractory Coeliac Disease. *Clin Med.* 2021; 21(2): 127-30. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0025
3. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. Nuevas terapias en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(3):191-204. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.002
4. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018
5. Penny HA, Rej A, Baggus EMR, Coleman SH, Ward R, Wild G et al. Non-Responsive and Refractory Coeliac Disease: Experience from the NHS England National Centre. *Nutrients.* 2022; 14(13), 2776. DOI: 10.3390/nu14132776
6. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022; 163(5):1461-1469. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.07.086. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36137844.

- 7.** Rawal N, Twaddel W, Fasano A, Blanchard S, Safta A. Remission of Refractory Celiac Disease With Infliximab in a Pediatric Patient. *ACG Case Rep J.* 2015; 2(2):121-123. DOI: 10.14309/crj.2015.25
- 8.** Costantino G, della Torre A, Lo Presti MA, Caruso R, Mazzon E, Fries W. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Digestive and Liver Disease.* 2008; 40(1): 74–77. DOI: 10.1016/j.dld.2006.10.017
- 9.** Turner SM, Moorghen M, Probert CSJ. Refractory coeliac disease: remission with infliximab and immunomodulators. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17(6): 667-669. DOI: 10.1097/00042737-200506000-000127
- 10.** Gillet HR, Arnott IDR, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M et al. Successful Infliximab Treatment for Steroid-Refractory Celiac Disease: A Case Report. *Gastroenterology.* 2002; 122(3): 800-805. DOI: 10.1053/gast.2002.31874



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.