



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

‘El celíaco frente al medicamento’

Alumna: Ana del Rosario Bautista Junco



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado
Grado en Farmacia
'El celíaco frente al medicamento'

Alumna: Ana del Rosario Bautista Junco
Sevilla, 17 de febrero de 2016

Departamento de Química-Física
Tutor: Antonio Márquez Cruz
Trabajo de revisión bibliográfica

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una intolerancia alimentaria a las proteínas del gluten, es de carácter hereditario, aunque también intervienen factores ambientales. La ingesta de dichas proteínas en las personas que padecen celiaquía desemboca en un aplanamiento de las vellosidades intestinales que da lugar a la malabsorción de nutrientes y, por tanto a una malnutrición.

Un 1% de la población mundial se ve afectado por esta enfermedad. A pesar de que las técnicas de diagnóstico están bien desarrolladas, que los síntomas sean muy variables dificulta detectar la enfermedad, por ello, existe un gran número de pacientes sin diagnosticar. El principal problema de la celiaquía, es que no tiene otro tratamiento que eliminar el gluten de la dieta.

El gluten está presente en cereales como el trigo, la cebada, la avena, el centeno y el triticale, en otros alimentos y en medicamentos, formando parte de los excipientes. Por ello, deben señalizarse todos los alimentos que contengan gluten con sus correspondientes símbolos para que sean fácilmente identificables. Con respecto a los medicamentos, también debe estar documentada la presencia de gluten en el envasado y el prospecto. Con estas medidas preventivas los pacientes estarán informados qué no deben consumir, evitando la ingesta de gluten.

Aunque el gluten no tiene un elevado valor nutricional, a veces se recomienda a los celíacos tomar algunas vitaminas y complementos alimenticios. Es necesario encontrar un tratamiento para la enfermedad para que estas personas puedan normalizar su estilo de vida, y en el caso de los medicamentos, encontrar excipientes alternativos que no contengan gluten. Actualmente, algunas compañías farmacéuticas están llevando a cabo ensayos clínicos con diferentes posibles tratamientos para la celiaquía.

Palabras clave: gluten, excipiente, enfermedad celíaca, medicamento.

ÍNDICE

1. Introducción.....	7
1.1. La enfermedad celíaca.....	7
1.2. Consecuencias del celíaco en su dieta.....	14
2. Objetivos.....	17
3. Metodología.....	19
4. Resultados y discusión.....	21
4.1. Legislación aplicable sobre el contenido permitido de gluten en productos destinados a los celíacos en la CE.....	21
4.2. El gluten en la formulación de medicamentos.....	23
4.2.1. Los excipientes.....	23
4.2.2. Origen de la presencia de gluten en la formulación de algunos medicamentos.....	24
4.2.3. Posibles sustitutos.....	25
4.3. Aspectos legales. Información que debe contener el medicamento.....	26
4.4. El gluten en otros productos de venta en farmacia.....	30
4.4.1. Preparados para lactantes y preparados de continuación.....	30
4.4.2. Complementos alimenticios.....	31
4.5. Posible tratamiento.....	31
5. Conclusiones.....	35
6. Bibliografía.....	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca o celiacía es una enfermedad autoinmune provocada por una intolerancia permanente a las proteínas del gluten. La ingesta de estas proteínas por parte de los individuos que padecen la enfermedad puede provocar daños en la mucosa del intestino, aplanando las vellosidades intestinales y alterando la absorción de nutrientes. Como consecuencia, se puede desembocar en estados carenciales que pueden dar lugar a ciertas manifestaciones clínicas. Es uno de los desórdenes intestinales más frecuentes en la actualidad, incluyendo al 1% de la población total europea y también un 1% de la población mundial (Lionetti y cols., 2015).

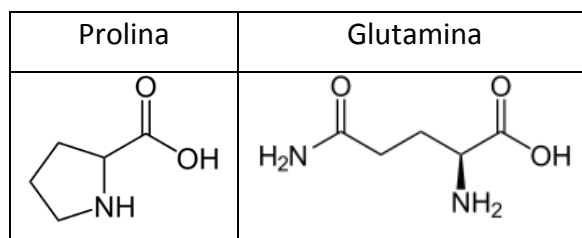


Figura 1. Estructuras de los aminoácidos prolina y glutamina.

El gluten es un conjunto de proteínas presente en cereales como el trigo, la cebada, la avena, el centeno o el triticale (híbrido de trigo y centeno) y en productos derivados como harina, almidón, pan, pastas alimenticias, etc. Es una mezcla de proteínas, llamadas prolaminas. La presencia de residuos de prolina y glutamina (ver figura 1) en las prolaminas, hacen que sean indigeribles por el intestino. Cada cereal contiene una prolamina diferente y en distinta cantidad, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Principales cereales de consumo humano y prolaminas presentes.

Cereal	Prolamina	Cantidad (%)
Trigo	Gliadina	69%
Centeno	Secalina	30-50%
Cebada	Hordeina	46-52%
Avena	Avenina	16%

Se desconoce la causa exacta de esta patología pero se sospecha que se trata de una reacción inmunológica. En el intestino de los celíacos, varios epítomos son reconocidos por el sistema inmunitario, de manera que se estimula la proliferación de los linfocitos T en el intestino. Esto es lo que hace que el gluten sea tóxico para las personas que padecen este desorden. Se produce una reacción inflamatoria que desemboca en hiperplasia y atrofia de las vellosidades del intestino delgado (ver figura 2) (Korporay-Szabó, 2015).

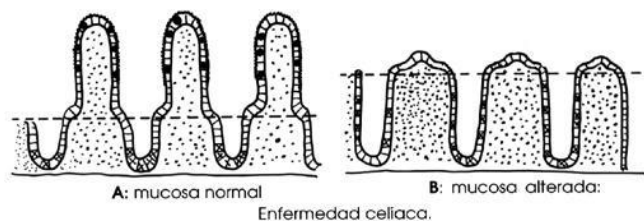


Figura 2. Diferencia entre las microvellosidades intestinales de una persona sana (A) y una persona celíaca (B).

Es importante diferenciar una alergia alimentaria de una intolerancia alimentaria (ver figura 3). Una alergia es una reacción inapropiada del organismo de un individuo ante una sustancia que es bien tolerada por el resto. Implica la producción de anticuerpos, más concretamente de inmunoglobulinas de tipo E (Ig E), desarrollados por el organismo al haber entrado en contacto con una sustancia reconocida como extraña que denominamos alérgeno. Los anticuerpos, tras una serie de reacciones químicas dan lugar a la segregación de histamina. Los síntomas más frecuentes de una alergia son tos, picor o trastornos respiratorios (Fasano y cols., 2015).

Una intolerancia alimentaria también implica una reacción indeseada del organismo, mediada por inmunoglobulinas de tipo G (Ig G), pero no se manifiesta rápidamente, de manera que no asociaremos los síntomas con la ingesta de un determinado alimento y lo seguiremos incluyendo en la dieta. Esto puede hacer que se produzcan daños más o menos graves en el sistema digestivo.

Al ser la enfermedad celíaca una intolerancia, los síntomas no se manifiestan inmediatamente y se han dado casos en los que una vez diagnosticada la enfermedad el intestino estaba ya muy deteriorado.

En conclusión, una alergia se manifiesta de forma clara y el paciente debe eliminar el alimento de su dieta por completo. Sin embargo, una intolerancia lo hace de manera más lenta y menos definida, y el individuo puede consumir pequeñas cantidades del alimento sin riesgo, a no ser que la intolerancia sea muy grave. (Fasano y cols., 2015)

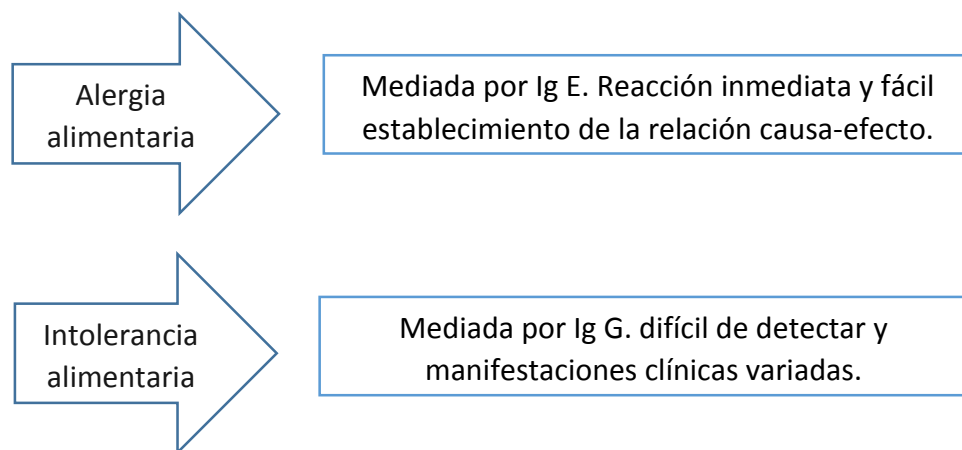


Figura 3. Diferencia entre alergia e intolerancia.

La intolerancia al gluten se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos, a los que se añaden ciertos factores ambientales (Ricaño-Ponce y cols. 2015). Aunque no se conocen exactamente los motivos de la aparición de la enfermedad celíaca en la infancia, se consideran factores de riesgo la ausencia de lactancia materna, la ingestión de gluten en dosis elevadas y la introducción temprana en la dieta de cereales conteniendo esta proteína, especialmente en personas susceptibles.

Se realizó un estudio en Suecia que demostró que los niños menores de dos años que seguían tomando leche materna cuando se les introdujo gluten en su dieta presentaban menos riesgo de padecer la enfermedad celíaca. En este estudio, también

se llegó a la conclusión de que el riesgo de celiaquía aumentaba en aquellos niños en los que el gluten se introducía en la alimentación en grandes cantidades. Los niños deben alimentarse de leche materna hasta los seis meses, e introducir el gluten en la dieta entre el cuarto y el sexto mes de vida. Se conoce que el riesgo de la aparición de la enfermedad celíaca en la infancia viene relacionado con cuándo se introduzca el gluten en la dieta (Ivarsson y cols., 2002).

Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el tiempo de la lactancia materna no afecta al desarrollo de la enfermedad. Aunque, si es cierto que el gluten debe introducirse entre los cuatro y los seis meses de vida (Mearin, 2015).

Aumenta el riesgo de padecer la enfermedad celíaca en los niños nacidos por cesárea, ya que esto afecta a la microbiota intestinal. Se conoce que las irregularidades en la microbiota intestinal (disbiosis o disbacteriosis) acompañan y además hacen que sea más probable padecer enfermedades autoinmunes tales como diabetes mellitus tipo 1 o intolerancia al gluten. Las bacterias de la microbiota intestinal también pueden contribuir a la pérdida de tolerancia oral, ya que estas bacterias participan en el metabolismo de algunos alimentos y en el desarrollo del sistema inmunológico de la mucosa (Kim, 2015).

La enfermedad también se podría desarrollar a partir de factores infecciosos. El Adenovirus serotipo 12, especialmente las proteínas E1B, presenta una secuencia de aminoácidos muy parecida al gluten. Esto significa que en la siguiente exposición a gliadinas se puede dar lugar a una reacción de reactividad inmunológica cruzada (Guevara, 2002).

La enfermedad celíaca es hereditaria, en ella está implicado el sistema HLA (antígenos linfocitarios humanos) que se encarga de detectar aquellas sustancias que no forman parte del organismo y que pueden ser dañinas. Su presencia se relaciona con la aparición de ciertas enfermedades autoinmunes, como es la intolerancia al gluten. El sistema HLA presenta numerosas variaciones, la que está presente en la mayoría de los celíacos es el HLA-DQ2 (Ricaño-Ponce y cols., 2015).

Diagnóstico

Cuando se sospecha de celiaquía se realiza en primer lugar una analítica de sangre para detectar algunos anticuerpos especiales:

- Anticuerpos anti-Gliadina (AAG), dirigidos contra los fragmentos de gluten (gliadinas). En pacientes celíacos se ve aumentada la producción de anticuerpos anti-Gliadina de IgA e IgG, tanto en el suero sanguíneo como en las secreciones intestinales. Son poco específicos y pueden dar lugar a falsos positivos.
- Anticuerpos antiendomisio (AEM).
- Anticuerpos anti-Transglutaminasa tisular (ATGt).
- Anticuerpos Anti-Péptidos Deaminados de Gliadina (anti-DGP).

Todos ellos son los marcadores serológicos de la enfermedad celíaca. Ninguno de ellos es altamente específico y sus niveles no siempre están relacionados con el estado de la mucosa intestinal. Hasta el momento no existe ningún test genético que confirme la enfermedad celíaca, solamente indican que puede estar presente. También, en algunos casos, se utilizan estos marcadores para eliminar la opción de que el paciente padezca la enfermedad celíaca (Korporay-Szabó, 2015).

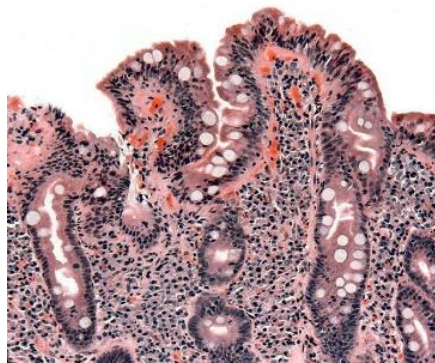


Figura 4. Biopsia del intestino delgado en un paciente celíaco.

Debido a que existen diferentes formas clínicas, es necesario realizar una biopsia intestinal para confirmar la presencia de la enfermedad. Se obtendrá una muestra de intestino delgado y se comprobará si está dañado (ver figura 4). Para que esta prueba

sea válida es necesario que no se haya suprimido el gluten de la dieta (Korporay-Szabó, 2015).

Hay que tener en cuenta que, aunque hayan sido positivos los análisis serológicos y se sospeche de la enfermedad celíaca, no se puede eliminar el gluten de la dieta sin que se haya confirmado mediante una biopsia intestinal, ya que se puede retrasar el diagnóstico o llegar a resultados erróneos (Korporay-Szabó, 2015).

Síntomas

Que la sintomatología sea variable dificulta el diagnóstico de la enfermedad. Los síntomas gastrointestinales más comunes son la disminución del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal debido a los gases y se puede producir diarrea o estreñimiento. Además, se pueden presentar otros síntomas desencadenados por la malabsorción intestinal, como ansiedad, depresión, fatiga, caída del cabello, calambres musculares, úlceras bucales o retraso en el crecimiento en el caso de los niños (Bermejo y cols., 2006 y MedlinePlus, 2015).

Se pueden dar ciertas complicaciones como la presencia de ferropenia, desarrollo de enfermedades óseas, como osteoporosis, cifoscoliosis o fracturas de huesos, trastornos reproductivos (abortos espontáneos y repetitivos, alteraciones en la menarquia y la menopausia), cáncer intestinal o trastornos en la piel (Malamut y cols., 2015). También se encuentran diferencias en los síntomas entre sexos, las mujeres, ya adultas tienen mayor predisposición a padecer anemia ferropénica (Green y cols., 2015).

Uno de los síntomas no gastrointestinales más frecuente es la dermatitis herpetiforme (DH) o también llamada enfermedad de Duhring. Es un trastorno autoinmunitario crónico, permanece durante un tiempo prolongado, que suele estar relacionado con la intolerancia al gluten. Se trata de una erupción cutánea que se caracteriza por la aparición de vesículas o ampollas pruriginosas en determinadas regiones del cuerpo (ver figura 5). Se puede considerar la enfermedad celíaca de la piel (Mulder y cols., 2015).

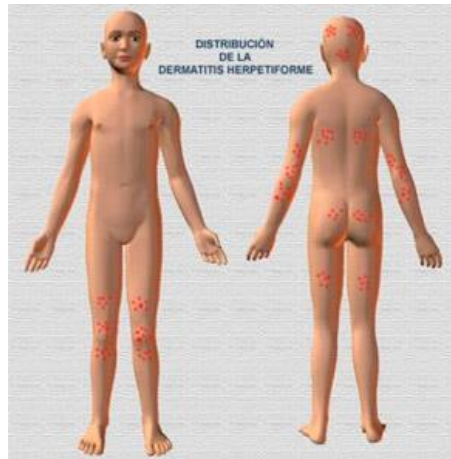


Figura 5. Distribución de la dermatitis herpetiforme.

Se pueden dar complicaciones neurológicas, cada vez son más comunes entre las personas que padecen la enfermedad celíaca. Pueden darse como consecuencia de otros síntomas o pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Entre ellos se encuentran la depresión, cefaleas o trastornos del comportamiento (Bermejo y cols., 2006).

También se conoce que las personas que padecen esta enfermedad tienen un mayor riesgo de que se desarrollen algunas circunstancias graves como cáncer de intestino (Mulder y cols., 2015).

[Tipos de enfermedad celíaca](#)

Existen varios tipos de enfermedad celíaca (ver tabla2):

- Clínica o sintomática: aunque los síntomas pueden ser variables, el paciente presentará serología, histología y test genético compatible con la enfermedad.
- Subclínica o silente: no se presentan síntomas pero todas las demás pruebas son positivas.
- Latente: son individuos que en cierto momento de su vida consumen gluten y no presentan la enfermedad. Hay dos tipos, A y B. Los pacientes que padecen la enfermedad celíaca latente de tipo A fueron diagnosticados siendo niños y tras eliminar el gluten de la dieta permanecen en estado subclínico. En el tipo B, presentan una mucosa normal en un principio, pero desarrollan la enfermedad posteriormente.

- Potencial: presentan una predisposición genética y gran cantidad de linfocitos intraepiteliales, sin embargo, no se manifiesta celiaquía.

Tabla 2. Resumen de los tipos de enfermedad celíaca.

	<i>Genética</i>	<i>Enteropatía</i>	<i>Anticuerpos</i>	<i>Síntomas</i>
<i>Potencial</i>	+	-	-	-
<i>Latente</i>	+	Anterior (-)	+	+
	+	Anterior (+)	-	-
<i>Silente o subclínica</i>	+	+	+	-
<i>Clínica o sintomática</i>	+	+	+	+

No se puede evitar padecer la enfermedad celíaca porque no se conoce la causa exacta que la produce. Al ser hereditaria, se recomienda hacer las pruebas de diagnóstico pertinentes a aquellas personas pertenecientes a grupos de riesgo, es decir, con familiares celíacos (Korporay-Szabó, 2015).

1.2. Consecuencias del celíaco en su dieta

El principal problema de este desorden es que no existe tratamiento farmacológico, solamente dietético, que consiste en eliminar el gluten de la dieta de por vida. El no poder consumir todo tipo de alimentos hace que los pacientes celíacos se vean afectados tanto física como psíquicamente. Es necesario conocer aquellos alimentos que contienen gluten, y que por tanto, no pueden consumirse (MedlinePlus, 2015).

Se deben evitar alimentos que contengan centeno, trigo, cebada, triticale, avena y espelta (variedad de trigo), y productos derivados, como almidón, harinas o pastas alimenticias. Se deben leer siempre atentamente los envases de los productos, para confirmar la ausencia de gluten en los mismos, y no consumir alimentos elaborados artesanalmente y los presentados sin etiqueta (Makharia, 2014).

Además, existe el riesgo de contaminación cruzada cuando alimentos que no contienen gluten se almacenan o transportan en lugares donde previamente ha habido alimentos que sí lo presentan. En las casas donde hay un celíaco se recomienda consumir

harina y pan rallado sin gluten por precaución. En el caso de alimentos importados, hay que cerciorarse de que estén exentos de gluten. Se debe extremar la precaución en bares y restaurantes, el celíaco debe preguntar y asegurarse de que se le sirva comida apta para celíacos (Makharia, 2014).

Se debe acudir a las listas periódicamente elaboradas por las sociedades celíacas que informan qué alimentos contienen gluten.

Debido a la elevada prevalencia de la enfermedad se han elaborado gran cantidad de alimentos utilizando ingredientes alternativos aptos para celíacos. Estos alimentos deben estar señalizados para hacer saber al consumidor que no contienen gluten. Se pueden emplear distintos símbolos, en España los más utilizados son los siguientes:

- Controlado por la FACE (Federación de Asociaciones de Celíacos de España): el producto que en su envasado contenga este símbolo tendrá una concentración de hasta 10 ppm de gluten (ver figura 6).



Figura 6. Símbolo de Controlado por la FACE.

- La Espiga Barrada: símbolo internacional para los alimentos sin gluten. Los productos en cuyo envase aparezca la espiga barrada, tendrán un nivel máximo de gluten de 100 ppm (ver figura 7).



Figura 7. Símbolo internacional de la Espiga barrada.

Además de tener que extremar la precaución a la hora de consumir alimentos, los celíacos deben tener en cuenta de que el gluten también se encuentra en otros productos. Se deben evitar sustancias con gluten que entren en contacto con la boca, como bálsamos labiales. Algunos medicamentos no son aptos para celíacos debido a la presencia de gluten de algunos de sus excipientes. La mayoría de las formas farmacéuticas sólidas orales contienen harinas de cereales, como el almidón, entre sus excipientes debido a su estabilidad y su fácil accesibilidad y manejo. Cualquier medicamento que entre en contacto con el intestino del celíaco, ya sea de administración oral o rectal, debe estar exento de gluten (King, 2013).

Los productos farmacéuticos de uso humano que contengan gluten, deben indicarlo en su composición. Además, los medicamentos que contengan excipientes de declaración obligatoria, como aquellos que contienen gluten, deberán presentar en el prospecto y en el etiquetado una advertencia.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llegar a conocer mejor la enfermedad celíaca y cómo se ven afectadas las personas que la padecen. Actualmente, es uno de los trastornos crónicos más comunes de la población mundial. Un 1% de la población europea y un 1% de la población estadounidense se ven afectadas por esta enfermedad. Por ello, es necesario profundizar y encontrar alternativas y tratamientos que consigan normalizar el estilo de vida de los pacientes celíacos.

El gluten está presente en gran cantidad de alimentos y su presencia debe estar claramente señalizada. Por otro lado, se encuentra en numerosos productos de venta en farmacia. En primer lugar en los medicamentos, en los excipientes, formando parte de almidones. Debemos estudiar excipientes alternativos, o utilizar algunos existentes que puedan ser consumidos por este grupo de población. Por otro lado, en productos de parafarmacia, tales como alimentos de continuación, alimentos infantiles y suplementos alimenticios.

Finalmente estudiamos las normas que regulan la presencia de gluten en los medicamentos. Detallamos la información que debe presentarse en la ficha técnica y el prospecto de las formas farmacéuticas orales conteniendo esta proteína, de manera que sea fácilmente reconocible, tanto por el paciente como por el personal sanitario. Los alimentos y productos de parafarmacia también deben etiquetarse de acuerdo con la legislación actual.

En conclusión, tenemos como finalidad facilitar la información apropiada para conseguir evitar la ingesta accidental de gluten en personas intolerantes. Así como mejorar el estilo de vida de estos pacientes con productos sin gluten alternativos.

3. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo la revisión de diferentes fuentes bibliográficas. Nos hemos basado en la información obtenida de la AEMPS y la FDA, asociaciones de celíacos (FACE, AECAN). Se han consultado bases de datos (PubMed, Medline, NCBI), blogs y otras páginas web. Hemos incluido datos de revistas científicas como el *Pharmaceutical Journal*, *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, *Best Practice and Research, Gastroenterology* o *Medscape* y se ha contactado con el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla para conseguir información concreta sobre la presencia de gluten en medicamentos.

Finalmente, Se han incluido las normativas que afectan tanto al contenido de gluten como a las normas de etiquetado de los productos que lo contienen. Se han consultado tanto el Boletín Oficial del Estado como el Diario Oficial de la Unión Europea y se hace referencia a las siguientes normas de la Unión Europea:

- Reglamento (CE) No. 41/2009 de la Comisión de 20 de enero de 2009 sobre la composición y el etiquetado de los productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten.
- Reglamento de ejecución (UE) No. 828/2014 de la comisión de 30 de julio de 2014 relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos.
- La Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de los estados miembros en materia de los complementos alimenticios.
- La Directiva 2013/46/UE de la comisión, de 28 de agosto de 2013 relativa a los preparados para lactantes y los preparados de continuación.

- La Directiva 2006/141/CE de la comisión, de 22 de diciembre de 2006 relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación.

Además, se incluyen algunas regulaciones específicas en España:

- El Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano.
- La Circular 2/2008 sobre la instrucción de los excipientes.
- El Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- El Real Decreto 1334/1999 de 31 de julio, por el que se aprueba la Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Legislación aplicable sobre el contenido permitido de gluten en productos destinados a los celíacos. Reglamento de la CE. Traslación a la legislación española.

Reglamento (CE) No. 41/2009 de la Comisión, 20 de enero de 2009 sobre la composición y el etiquetado de los productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten. Vigente desde el 1 de enero de 2012. Este reglamento se aplica a todos los alimentos excepto a los preparados para lactantes y preparados de continuación (DOUE, 2009).

Esta norma hace referencia a aquellos productos que han sido modificados para satisfacer las necesidades específicas de un grupo de población, los celíacos, y también hace referencia a los productos elaborados para una alimentación normal pero que además son adecuados para intolerantes al gluten. Diferencias en la normativa de los distintos países de la Unión Europea podría confundir al consumidor y dificultaría la libre circulación de los productos, por ello la regulación es a nivel comunitario.

Resulta muy costoso a nivel técnico y económico eliminar completamente el gluten de los alimentos para dar lugar a alimentos sin gluten. La mayoría de los pacientes celíacos son capaces de tolerar pequeñas cantidades de gluten. De manera que en los productos destinados a este grupo de población se pueden permitir pequeñas cantidades de gluten residual. Los productos alimenticios tratados o elaborados para satisfacer las necesidades nutricionales de las personas celíacas deben estar etiquetados como “exentos de gluten” o con “contenido muy reducido en gluten”. Considerándose productos “exentos de gluten” aquellos que contienen menos de 20 mg/kg y con “contenido muy reducido de gluten” los que contienen entre 20 mg/kg y 100 mg/kg.

Estos enunciados deberán aparecer cerca del nombre comercial del producto. Las cantidades se medirán en el producto tal como se vende al consumidor final.

La mayoría de las personas con intolerancia al gluten pueden incluir avena en su dieta sin efectos nocivos. Sin embargo, existe un alto riesgo de contaminación de la avena por el trigo, el centeno o la cebada durante la cosecha, el almacenamiento o el transporte. Este riesgo debe tenerse en cuenta a la hora de etiquetar los productos con contenido de avena.

Por otro lado, en la elaboración de preparados para lactantes y alimentos de continuación se prohíbe el uso de gluten. Por tanto, también se prohíbe que se etiqueten como “exentos de gluten” o con “contenido muy reducido en gluten”. En el etiquetado de los alimentos infantiles con bases de cereales destinados a niños menores de seis meses se debe indicar la ausencia o presencia de gluten.

Finalmente, están los productos de consumo normal que son adecuados para este grupo poblacional. Estos podrían indicar la ausencia de gluten en el etiquetado, siempre y cuando esta información no resulte engañosa para el consumidor y no le haga entender que el producto se ha fabricado especialmente para personas con necesidades nutricionales específicas.

Todo lo que hemos mencionado forma parte del reglamento actual de la Comunidad Europea. El 20 de junio de 2016 entrará en vigor el Reglamento nº 828/2014 y se derogará el nº 41/2009. La principal diferencia es que la declaración “muy bajo en gluten” se refiere solamente a aquellos productos que han sido elaborados o modificados para que su contenido en gluten sea inferior a 100 mg/kg tal como se vende al consumidor final. Además, introduce nuevas declaraciones, que pueden acompañar a las anteriores, como “adecuado para personas con intolerancia al gluten” o “adecuado para celíacos” y “elaborado especialmente para personas con intolerancia al gluten” o “elaborado especialmente para celíacos” (DOUE, 2014).

En lo que respecta a España, está el Real Decreto 1334/1999 de 31 de julio, por el que se aprueba la Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios. Este Real Decreto incluye dos anexos. El anexo I con categorías de ingredientes, que deben ser indicados en el etiquetado, para los que la indicación de

la categoría puede sustituir el nombre específico del ingrediente. En este anexo encontramos el almidón. En el etiquetado del producto indicaremos la presencia de almidón y su planta de procedencia en el caso de que pueda contener gluten.

En el anexo II, categorías de ingredientes que deben designarse obligatoriamente con el nombre de su categoría seguido de sus nombres específicos o del número CE, se encuentra el almidón modificado, no es necesario indicar el número CE en su caso. Sin embargo, sí se debe indicar su procedencia en caso de que pueda contener gluten.

4.2. El gluten en la formulación de medicamentos

4.2.1. Los excipientes

Las formas farmacéuticas están compuestas por el principio activo y los excipientes. Los excipientes son determinadas sustancias necesarias para facilitar la preparación, la conservación y la administración del medicamento, en formas farmacéuticas sólidas orales, sobre todo en comprimidos y en cápsulas. Son sustancias generalmente sólidas, que a las concentraciones en las que se encuentran en las formas farmacéuticas se consideran inertes, es decir, sin efectos farmacológicos (Rowe y cols. 2003). Sin embargo, como veremos más adelante, algunos pueden actuar y causar daños en determinadas situaciones, principalmente en alergias o intolerancias.

Los excipientes son necesarios para proporcionar estabilidad, mejorar la conservación y la biodisponibilidad del principio activo y para facilitar su administración. Sirven para dar consistencia al producto y en algunos casos para modificar la liberación del principio activo. Se clasifican según su función:

- Aglutinantes (Binders): sirven para mantener unidos los componentes de la forma farmacéutica. Los más empleados son lactosa, hidroxipropil celulosa, almidones o fosfato cálcico.
- Disgregantes o solubilizantes (Disintegrants): necesarios para que la forma farmacéutica se disuelva al entrar en contacto con el tracto digestivo, para ello se utilizan principalmente azúcares.

- Recubridores (Coatings): protegen los ingredientes del aire y la humedad. Según la velocidad de disolución de la cubierta se determina el sitio de liberación del principio activo. Por ejemplo, talco, ceras o xilitol.
- Diluyentes (Fillers): aportan volumen al contenido de las cápsulas o las pastillas para que éstas tengan el tamaño adecuado para el consumo. Algunas sustancias empleadas como diluyentes son almidón, lactosa, sacarosa, manitol, levulosa, fosfato cálcico.
- Lubrificantes (Lubricants): Previenen que los ingredientes se agrupen entre ellos, proporcionando un reparto equitativo de los mismos, y que se peguen a los componentes de las máquinas de fabricación. Son por ejemplo, talco, estearato de magnesio, grasas esteroides como parafina, estearina o aceite hidrogenado.
- Endulzantes: mejoran el sabor de la forma farmacéutica.
- Colorantes y saborizantes: utilizados para mejorar la presentación del producto, mejorando las propiedades organolépticas.

Como comentábamos antes, los excipientes no deben tener efectos farmacológicos. Sin embargo, ciertos grupos de población se pueden ver afectados por algunos de ellos (Rowe y cols., 2009).

4.2.2. Origen de la presencia de gluten en la formulación de algunos medicamentos.

La sustancia con acción farmacológica de los medicamentos se denomina principio activo o fármaco. Se desea que el principio activo produzca un determinado efecto en el organismo de la persona que lo consume. Sin embargo, los fármacos necesitan ir acompañados de otros elementos que permitan su administración, los excipientes.

Uno de los problemas fundamentales que encontramos durante la fabricación de un medicamento es que la cantidad de principio activo que se desea administrar es muy pequeña. Por ello, se utilizan los diluyentes, para aumentar el volumen de la forma farmacéutica y facilitar su administración. Uno de los diluyentes más empleados es el almidón. Es fácil de obtener y poco costoso. Puede proceder de diferentes plantas y uno

de los más utilizados a lo largo de la historia ha sido, y es, el almidón de trigo. También puede ser utilizado como solubilizante y como aglutinante (Rowe y cols., 2009).

El almidón de trigo, empleado como excipiente, y la cantidad de gluten que contiene puede dar lugar a efectos nocivos en los pacientes celíacos. Además, lo podemos encontrar en todo tipo de medicamentos que se administren por vía oral.

Hasta 2011, aparte de poder encontrar almidón con gluten en las formas farmacéuticas, no existía una regulación para el etiquetado de los medicamentos que indicase la presencia de gluten. Como ejemplo, el caso de Michael Weber, ciudadano estadounidense. Hace ocho años presentó reacciones adversas al tomar un medicamento, para asegurarse de si tenía gluten acudió a la farmacia. Los farmacéuticos tampoco pudieron confirmarle la presencia de gluten por falta de información (Silverman, 2015).

El ejemplo demuestra las dificultades y el peligro al que se enfrentan las personas que padecen esta enfermedad. Afortunadamente, cada día la sociedad es más consciente de este problema.

La reformulación para eliminar el gluten de los medicamentos es costosa y llevaría mucho tiempo. Por ello debemos encontrar alternativas exentas de gluten.

4.2.3. Posibles sustitutos

Es un hecho que el almidón, como excipiente, es uno de los elementos fundamentales en la elaboración de formas farmacéuticas orales. Sin embargo, algunos almidones no siempre son inocuos para todas las personas que lo consumen como parte del medicamento.

El almidón puede causar daños a las personas que padecen la enfermedad celíaca, debido a que puede contener gluten. A pesar de que la Asociación Española de Medicamentos declara todos los tipos de almidón como excipientes de declaración obligatoria, no todos afectan a los celíacos.

Los almidones de trigo, cebada, avena, centeno y sus derivados, son claras fuentes de gluten y son comúnmente empleados como excipientes, principalmente el almidón de trigo. Además de otros almidones sin identificar. Su presencia en medicamentos condiciona a los celíacos para consumirlos. Asimismo, la ingesta accidental supone un riesgo.

Por otro lado, almidones como el de arroz, maíz y patata están exentos de gluten, lo que significa que serían aptos para personas intolerantes. Los derivados son: almidón pregelatinizado, de arroz, maíz o patata, y almidón glicolato sódico o carboximetil almidón. De manera que podrían utilizarse como excipientes en lugar de los de trigo, cebada, avena y centeno (Giménez y cols., 2013).

Actualmente, la mayoría de las farmacéuticas fabricantes de medicamentos genéricos utiliza almidón sin gluten. Cada vez más compañías farmacéuticas fabrican productos 'gluten-free', aunque todavía las personas celíacas y los farmacéuticos deben extremar la precaución a la hora de comprar o entregar un medicamento, respectivamente.

Para evitar el consumo de gluten accidental existen una serie de regulaciones sobre la información contenida en el etiquetado, el prospecto y la ficha técnica. Tienen como objetivo principal facilitar la compra de estos productos a los celíacos y evitar consecuencias indeseables. Existen listas y páginas web elaboradas y actualizadas por farmacéuticos que indican los medicamentos exentos de gluten, así como los fabricantes de los mismos, advirtiendo a los consumidores y al personal sanitario. Todo esto demuestra que la sociedad empieza a estar concienciada de la gravedad de la situación y de la cantidad de restricciones con las que se encuentran los celíacos día a día.

4.3. Aspectos legales

[Información que debe contener el prospecto y en la ficha técnica del medicamento](#)

Todos los excipientes aparecen de forma cualitativa en el prospecto, no obstante, hay excipientes que son de declaración obligatoria y debe aparecer también

la cantidad presente de los mismos en el prospecto. Así se garantiza la seguridad de los grupos de población sensibles que pueden verse afectados.

Es esencial que la presencia de gluten en los excipientes, al igual que otras sustancias que puedan ser dañinas, como por ejemplo la lactosa, esté indicada de forma clara para que el paciente sea capaz de interpretarla fácilmente. Por otro lado, el farmacéutico debe informarse, a través de las fichas técnicas de los medicamentos, de las sustancias que el paciente celíaco no debe tomar para poder proporcionar información precisa y consejo siempre que sea necesario.

El Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano impone la obligación de declarar ciertos excipientes. En la declaración de la composición del medicamento es necesario incluir aquellos excipientes que sean de declaración obligatoria, para garantizar una correcta administración y uso del medicamento. Las listas de los excipientes de declaración obligatoria se irán actualizando según los avances científicos y técnicos, y según se establezca en la Comunidad Europea (BOE, 1994).

Asimismo, la Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en la Circular 2/2008 sobre la instrucción de los excipientes, informa sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano (AEMPS, 2008). En esta circular figuran aquellos excipientes que se deben declarar en el etiquetado y la información que debe aparecer en el prospecto y en la ficha técnica.

En esta circular se define qué excipiente puede provocar efectos adversos, la vía de administración y la cantidad a partir de la cual puede ser nocivo. Se incluyen almidones de trigo, avena, cebada, centeno, o triticale y sus derivados, que, debido a su contenido el gluten, pueden estar contraindicados en pacientes celíacos (ver tabla 3). Además, se incluye el gluten como excipiente individual (ver tabla 4). En estos casos la vía de administración es oral y el umbral está por debajo del límite de detección, lo que significa que siempre que haya una mínima cantidad de estos excipientes deberá declararse en el prospecto y en la ficha técnica.

- Almidón de trigo, avena, cebada, centeno, o triticale y sus derivados.

Tabla 3. Información a incluir en el prospecto y la ficha técnica de los medicamentos con contenido en almidón de trigo, avena, cebada, centeno, triticale o sus derivados.

Información a incluir en el prospecto	Información a incluir en la ficha técnica
<p><u>Cuando el contenido en gluten es inferior a 20 ppm:</u></p> <p><i>Este medicamento contiene almidón de X. Es adecuado para pacientes celíacos. Los pacientes con alergia a X (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.</i></p>	<p><u>Cuando el contenido en gluten es inferior a 20 ppm:</u></p> <p><i>Este medicamento contiene almidón de X (que puede contener gluten en cantidades traza, inferiores a 20 ppm). Es adecuado para pacientes celíacos. Los pacientes con alergia a X (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.</i></p>
<p><u>Cuando el contenido en gluten supera los 20 ppm:</u></p> <p><i>Este medicamento contiene almidón de X, que equivale a 'x' ppm de gluten, lo que debe ser tenido en cuenta por los pacientes celíacos. Los pacientes con alergia a X (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.</i></p>	<p><u>Cuando el contenido en gluten supera los 20 ppm:</u></p> <p><i>Este medicamento contiene almidón de X, que equivale a 'x' ppm de gluten, lo que debe ser tenido en cuenta en el tratamiento de los pacientes celíacos. Los pacientes con alergia a X (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.</i></p>

En cualquier caso, se incluye de qué planta procede el almidón empleado en el medicamento. En el caso de la ficha técnica, se detalla el excipiente cuantitativa y cualitativamente. Además de la cantidad de trazas de gluten que puede contener el excipiente, expresada en ppm (mg/kg).

Por último, es necesario que en el etiquetado se indique la presencia de almidón y la planta de la que procede el mismo (ver figura 8).

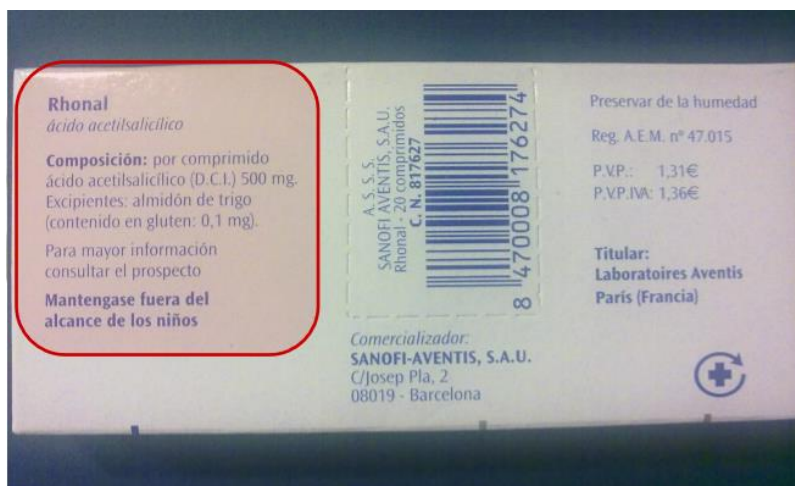


Figura 8. Etiquetado de medicamentos con almidón de trigo.

- **Gluten**

Esta es la información que debe incluirse en todas aquellas formas farmacéuticas que contienen gluten según la Circular 2/2008 sobre la instrucción de los excipientes de la AEMPS:

Tabla 4. Información a incluir en el prospecto y la ficha técnica de los medicamentos con contenido en gluten.

Información a incluir en el prospecto	Información a incluir en la ficha técnica
<i>Este medicamento contiene gluten.</i>	<i>Este medicamento contiene gluten, lo</i>
<i>Los enfermos celíacos deben consultar con su médico antes de utilizarlo.</i>	<i>que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes celíacos.</i>

Es importante añadir que estas regulaciones, sobre la información contenida en el prospecto y en la ficha técnica, entraron en vigor en 2011. Esto significa que los medicamentos fabricados antes de ese año pueden no indicar el origen del almidón ni la cantidad de gluten.

Además de las regulaciones mencionadas anteriormente, el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Tiene como objetivo regular la ficha técnica, el etiquetado y el

prospecto, las condiciones particulares para determinadas clases de medicamentos, los procedimientos comunitarios y la inscripción en el registro de medicamentos, entre otros. Este real decreto indica que se declaren las sustancias activas y los excipientes de forma completa e incluye las advertencias necesarias para el uso adecuado y seguro del medicamento (BOE, 2007).

4.4. El gluten en otros productos de venta en farmacia

Hemos desarrollado la posible presencia de gluten en medicamentos, como parte de los excipientes, como un inconveniente para los celíacos. En segundo lugar, es necesario mencionar que otros productos de venta en farmacias también pueden estar contraindicados en personas con intolerancia al gluten. Podemos encontrar productos de parafarmacia en los que el contenido en gluten también esté sometido a una regulación.

4.4.1. Preparados para lactantes y preparados de continuación

El gluten debe introducirse de forma gradual en la alimentación del niño y debe ser a partir de los seis meses de vida. Hasta los seis meses deberá, si es posible, alimentarse de leche materna, posteriormente se introducirán los alimentos de continuación (González y Flores 2014 y Agostoni y cols. 2008). La Directiva 2006/141/CE (DOUE 2006) establece las normas para la composición y el etiquetado de los preparados para lactantes y de continuación. Establece que estos productos deben ser fabricados a partir de proteínas de leche de vaca o de soja y de otras sustancias, como minerales, vitaminas o aminoácidos. No deben contener ciertas cantidades de sustancias que puedan ser nocivas. En los preparados para lactantes se podrán utilizar almidón gelatinizado y almidón pretostado, siempre sin gluten. También en los preparados de continuación queda prohibida la utilización de gluten. Existe una directiva posterior: la Directiva 2013/46/UE, de 28 de agosto de 2013 (DOUE, 2013), aunque no se hace ningún cambio referido al gluten en preparados para lactantes y preparados de continuación.

4.4.2. Complementos alimenticios

En cuanto a los complementos alimenticios, se ven afectados por la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de los estados miembros en materia de los complementos alimenticios. Esta directiva abarca las vitaminas y minerales de los complementos alimenticios en toda la Comunidad Europea (DOUE, 2002).

Sin embargo, todos los componentes que no sean ni vitaminas ni minerales estarán regulados por la legislación de cada país. En España esto viene a estar regulado por Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios, aunque no se incluye ninguna información específica sobre sustancias con gluten (BOE, 2009).

4.5. Posible tratamiento

Es evidente la ausencia de tratamiento para esta enfermedad, sería ideal que se pudiera obtener un tratamiento que permitiera un consumo ocasional. El objetivo de un nuevo agente terapéutico es restaurar la funcionalidad del intestino de los celíacos al 100%, además de permitir el consumo moderado de gluten, de 1 a 5 gramos al día. En resumen, la ciencia intenta mejorar la calidad de vida de este grupo poblacional (Kelly y cols., 2015).

Hasta el momento no se ha desarrollado ninguna alternativa que permita a los celíacos consumir gluten sin consecuencias. Sin embargo, en la actualidad se están llevando a cabo una serie de ensayos clínicos que podrían dar lugar a un tratamiento para la enfermedad celíaca.

Uno de las opciones que se están estudiando consiste en elaborar una enzima que corte al gluten en fragmentos más pequeños e irreconocibles por el sistema inmunitario del celíaco. Aunque esto no significa que se pueda consumir gluten con normalidad, el enfermo tendría que mantener su dieta libre de gluten y tomar esta

medicación para protegerse de la ingesta accidental. La enzima más desarrollada hasta el momento se denomina ALV003 y pertenece a Alvine Pharmaceutical. Tras la fase IIa del ensayo las biopsias intestinales confirman que la 'glutenasa' está haciendo su efecto. Se acaba de terminar la fase IIb aunque todavía no se conocen los resultados (Kelly y cols., 2015).

La segunda opción, también sometida a ensayos clínicos es el acetato de lazarotide, de Alba Therapeutics. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la permeabilidad de la pared intestinal evitando el paso del gluten y, como consecuencia, no se activaría la respuesta inmunitaria y no se producirían daños. La fase IIb de los ensayos demuestra que los síntomas intestinales se reducen considerablemente (Makharia, 2014).

Por otro lado existe una posibilidad que permitiría mantener una dieta normal incluyendo el gluten. La vacuna Nexvax2, de ImmusanT, que intenta reducir la capacidad del sistema inmunitario para que no se reconozcan las proteínas del gluten como extrañas, de manera que no se desencadenaría una respuesta inmunológica. Se ha superado la fase I del ensayo clínico (Solis, 2015).

La figura 9 muestra los diferentes mecanismos de acción de los medicamentos para el tratamiento de la celiaquía que se encuentran en ensayos clínicos.

AVX176, de Avaxia Biologics, estudia la toma de anticuerpos por vía oral como tratamiento para la enfermedad celíaca. También está en fases de estudio ActoGenX, que usa *Lactococcus lacti* como sistema de expresión. Se ha observado que *L. lacti* modificado genéticamente sintetiza un péptido derivado de la gliadina que, *in vivo* da lugar a la desaparición de la sensibilidad al gluten (Gottlieb y cols., 2015).

Otra terapia sometida a ensayos clínicos en la actualidad se basa en glucocorticoides con baja biodisponibilidad sistémica. Implican una linfopenia temporal e inmunosupresión. Los glucocorticoides sistémicos tienen muchos efectos secundarios, sin embargo, aplicarlos de forma tópica en el intestino daría lugar a una respuesta local evitando los efectos indeseables. Uno de los candidatos es la budesonida, se han obtenido efectos beneficiosos en algunos ensayos. Por otro lado, en ensayos utilizando prednisona de forma oral, se ha concluido en que se reduce la apoptosis en el tejido

pero también se reduce la regeneración de las microvellosidades. Esto significa que podría servir para determinados pacientes (Plugis y Khosla, 2015).

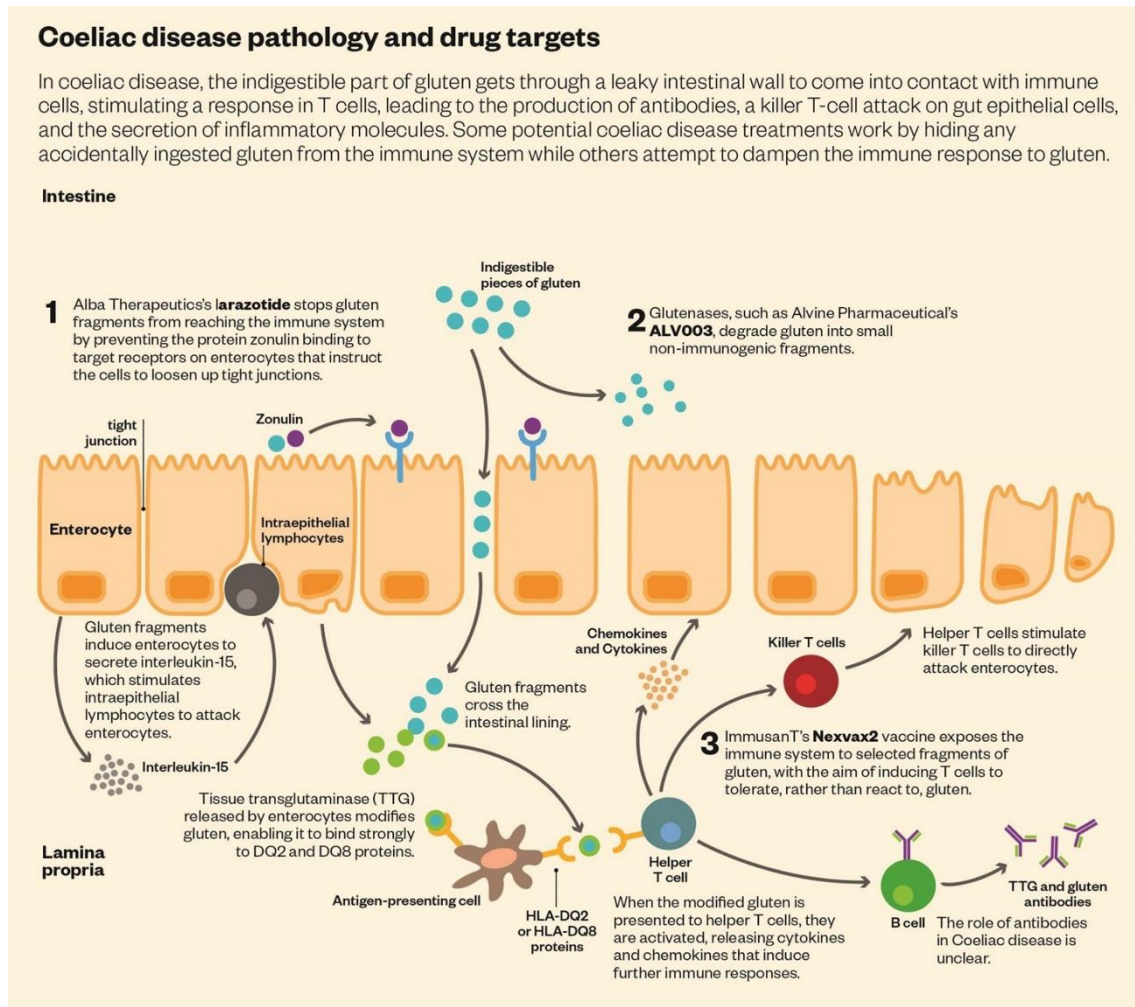


Figura 9. Mecanismos de acción de los posibles tratamientos de la enfermedad celíaca.

Existe otra alternativa que consiste en 'Gluten-sequestering polymers'. Se administran resinas poliméricas de forma oral que rodean a los péptidos de gliadina (BL-7010) antes de que estos puedan desencadenar una respuesta inmunológica en el intestino (Plugis y Khosla, 2015). Pertenece a la empresa BiolineRx.

5. CONCLUSIONES

La celiaquía es una enfermedad de sintomatología variable, lo que dificulta su diagnóstico.

La principal complicación de este desorden es que no existe tratamiento farmacológico, solo dietético, hay que conocer aquellos alimentos que contienen gluten y además, aquellos medicamentos con presencia de gluten a través de los excipientes de los mismos.

Por consiguiente, la información sobre el contenido de gluten se convierte en la medida más efectiva, de ahí que las regulaciones vayan esencialmente dirigidas a obligar a incluir esa información, y con el mejor nivel de detalle posible sobre los contenidos que pueden tener presencia de gluten.

Siendo necesarios los excipientes en los medicamentos, particularmente, en este caso, los diluyentes, la ciencia debe trabajar en conseguir excipientes alternativos, o usar algunos existentes que sí pueda consumir este grupo poblacional.

A pesar del alto costo técnico y económico que lo supone, la industria farmacéutica ya viene trabajando en soluciones que incluyen:

- La elaboración de enzimas que corten el gluten en fragmentos irreconocibles por el sistema inmunitario del celíaco.
- Vacunas que reduzcan la capacidad del sistema inmunitario para que no se reconozcan las proteínas del gluten como extrañas.

Se trataría, en definitiva (en lo que al medicamento se refiere) de que tanto las personas celíacas como los farmacéuticos no solo extremen la precaución, sino que igualmente ganen en confiabilidad a la hora de comprar o dispensar un medicamento, respectivamente.

6. BIBLIOGRAFÍA

AEMPS (2008) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Circular 2/2008 sobre la instrucción de los excipientes, en el prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso sanitarios.

Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, *et al.* Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:99-110.

Baños R, Mercader J, Sánchez F, Bas A. Complicación asociada a la enfermedad celíaca. *An Med Interna*. 2002; 19(2): 39-42.

Bermejo P, Burgos A. Complicaciones neurológicas de la enfermedad celíaca. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(13): 500-507.

BOE (1994) Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano impone la obligación de declarar ciertos excipientes (BOE núm. 42, de 18 de febrero de 1994)

BOE (2007) Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE núm. 267 de 7 de Noviembre de 2007)

BOE (2009) Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios (BOE núm. 244 de 9 de octubre de 2009).

DOUE (2002) Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios (DOUE núm. 183 de 12 de junio de 2002).

DOUE (2006) Directiva 2006/141/CE de la comisión, de 22 de diciembre de 2006 relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación (DOUE núm. 335 de 30 de diciembre de 2006).

DOUE (2009) Reglamento (CE) nº 41/2009 de la Comisión, 20 de enero de 2009 sobre la composición y el etiquetado de los productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten (DOUE núm. L. 16 de 20 de enero de 2009).

DOUE (2013) Directiva 2013/46/UE de la comisión, de 28 de agosto de 2013 relativa a los preparados para lactantes y los preparados de continuación (DOUE núm. 230, de 29 de agosto de 2013).

DOUE (2014) Reglamento de ejecución (UE) No 828/2014 de la comisión, de 30 de julio de 2014 relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos (DOUE núm. 228 de 31 de julio de 2014).

Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Noncelliac gluten and wheat sensitivity. 2015; 148: 1195-1204.

Gevara GP. Enfermedad celíaca. Rev chil pediatr. 2002; 73 (4): 394-397.

Giménez MJ, Barro F. Variedades de trigo aptas para celíacos. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 463-477.

Gottlieb K, Dawson J, Hussain F, Murray J. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. Gastroenterology. 2015; 3(2): 91-102.

González Rodríguez MP, Flores Antón B. El gluten, la lactancia materna y la enfermedad celiaca, ¿qué hay de nuevo? Evid Pediatr. 2014; 10:63.

Green P, Lebowhl B, Greywoode R. Clinical reviews in allergy and immunology. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(5): 1099-1106.

Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr. 2002; 75(5): 914-921.

Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Celiac disease: Clinical spectrum and management. *Gastroenterology*. 2015; 148; 1175-1186.

Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: Actuating the gears of coeliac disease pathogenesis. *Best Pract Res Cl Ga*. 2015; 29(5): 425-435.

King AR. Gluten Content of the Top 200 Medications: Follow-Up to the Influence of Gluten on a Patient's Medication Choices. *Hosp Pharm*. 2013; 48(9): 736–743.

Korporay-Szabó IR, Troncone R, Discepolo V. Adaptive diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Cl Ga*. 2015; 29(3): 381-398.

Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Cl Ga*. 2015; 29(3):365-379.

Makharia G. Current and emerging therapy for celiac disease. *Frontiers in medicine*. 2014; 1(6): 1-11.

Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract res Cl Ga*. 2015; 29(3): 451-458.

Mearin ML. The prevention of coeliac disease. *Best Pract res Cl Ga*. 2015; 29(11): 493-501.

MedlinePlus. Celiaquía. [Consultado en Noviembre de 2015]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

MedlinePlus. Consideraciones nutricionales para la celiaquía [en línea]. [Consultado en diciembre de 2015]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

Michelle Solis. *The Pharmaceutical Journal*. 2015. [Consultado en Noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/coeliac-disease-getting-the-measure-of-new-drug-treatments/20200008.article>

Mulder CJ, Wierdsma NJ, Berkenpas M, Jacobs M, Bouma GI. Preventing complications in celiac disease: Our experience in managing adult celiac disease. *Best Pract Res Cl Ga*. 2015; 29(2015): 459-468.

National Institute of Diabetes and Diabetic and Kidney diseases. Lo que usted debe saber sobre la enfermedad celíaca [en línea]. [Consultado en noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/enfermedad-celiaca/Pages/ez.aspx>

Naiyer AJ, Green P. How important is the timing of gluten introduction for children with celiac disease?. Nat Clin Pract Gastr. 2005; 2(10): 444-445.

Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. Best Pract res Cl Ga. 2015; 29(12): 503-521.

Real e Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Sevilla. Cómo saber si un medicamento tiene gluten [en línea]. [Consultado en enero de 2016]. Disponible en: http://www.farmaceuticosdesevilla.es/blog/como-saber-si-un-medicamento-tiene-gluten_aa601.html

Ricaño-Ponce I, Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Genetics of celiac disease. Best Prac Res Cl Ga 2015; 29(3):399-412.

Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, 2003.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, 2009.

Silverman, Ed. The Wall Street Journal. 2015 [Consultado en enero de 2016]. Disponible en: <http://blogs.wsj.com/pharmalot/2015/03/17/fda-is-sued-for-failing-to-regulate-the-use-of-glutens-in-medicines/>

Solis, M. Coeliac disease: getting the measure of new drug treatments. The Pharmaceutical Journal. 2015; 295(7883). [Consultado en Noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/coeliac-disease-getting-the-measure-of-new-drug-treatments/20200008.article>

Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. Nat Clin Pract Gastr. 2005; 2 (3): 140-147.

