



EN TORNO AL PACIENTE

¿Qué medicamento prescribiría a un paciente con enfermedad celiaca?



C. Pérez-Diez^{a,*}, S. Guillén-Lorente^b y P. Palomo-Palomo^c

^a Servicio de Farmacia de Atención Primaria, Dirección de Atención Primaria Sector Teruel, Centro de Salud Teruel Ensanche, Teruel, España

^b Dirección de Atención Primaria Sector Teruel, Centro de Salud Teruel Ensanche, Teruel, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 16 de diciembre de 2016; aceptado el 11 de enero de 2017

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celiaca;
Gluten;
Almidón;
Excipientes de
declaración
obligatoria

Resumen La enfermedad celiaca es una intolerancia permanente a las proteínas del gluten de trigo, centeno, cebada y triticale. El único tratamiento eficaz es una dieta sin gluten durante toda la vida, aunque la adherencia estricta es complicada. Incluso algunos medicamentos contienen almidón como excipiente. La legislación vigente obliga a analizar el contenido en proteínas del almidón de trigo utilizado como excipiente o la ausencia de almidones de otro origen en caso de que se empleen almidones de arroz, maíz o patata. Sin embargo, no especifica que se haga referencia a las trazas de gluten que sean residuos del proceso de producción de los principios activos de los medicamentos. A propósito del caso que se describe, es necesario reflexionar sobre la importancia de informar adecuadamente al paciente y de revisar/actualizar la legislación actual para garantizar el uso seguro de los medicamentos.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coeliac disease;
Gluten;
Starch;
Mandatory statement
of excipients

What medication should be prescribed to a patient with coeliac disease?

Abstract Coeliac disease is a permanent intolerance to gluten proteins from wheat, rye, barley and triticale. Although strict adherence is complicated, the only effective treatment is a gluten-free diet throughout life. Some drugs contain starch as an excipient, and there is a risk related to the gluten content, which must be avoided in these patients. Current legislation requires the analysis of the protein content of wheat starch, or the absence of starches from another source where rice, maize, or potato starches are used as excipients. But, it does not

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cperezd@salud.aragon.es (C. Pérez-Diez).

specify that reference should be made to traces of gluten that are residues of the process of production of the active ingredient. As regards the case described, there needs to be awareness of the importance of adequately informing patients and reviewing/updating current legislation to ensure the safe use of drugs.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La enfermedad celiaca (EC) es una forma de enteropatía que afecta a individuos genéticamente predispuestos. Consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten de trigo (gliadina), del centeno (secalina), de la cebada (hordeína) y del triticale (híbrido de trigo y centeno). En los últimos años, la epidemiología de la EC ha variado debido en parte a los avances que se han producido en los métodos diagnósticos¹. La prevalencia mundial se estima en un 1% de la población (año 2014), siendo más frecuente en mujeres (2:1)². Sin embargo, esta prevalencia puede ser mucho mayor puesto que un porcentaje importante de casos (75%) permanece sin detectar¹⁻⁶.

Por ahora, el único tratamiento eficaz de la EC es una gluten free diet (GFD, «dieta sin gluten») durante toda la vida. La adherencia estricta a la GFD es complicada por la presencia de pequeñas cantidades de gluten o trazas en algunos alimentos e incluso en los medicamentos, que pueden producir la lesión de las vellosidades intestinales, no siendo necesaria la aparición de síntomas clínicos. Desde hace unos años se están desarrollando estrategias terapéuticas alternativas a la GFD, fármacos capaces de bloquear los mecanismos implicados en la intolerancia al gluten, aunque todavía son necesarios más estudios para demostrar su eficacia y seguridad⁷.

Los medicamentos contienen uno o más principios activos con propiedades farmacológicas; la forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas, etc.) es la disposición a la que se adaptan los principios activos y excipientes para su administración. Los excipientes son sustancias inertes, sin efecto farmacológico ni tóxico, que se añaden para mejorar la estabilidad, modificar las propiedades físico-químicas o la biodisponibilidad del principio activo (diluyentes, conservantes, edulcorantes, colorantes, etc.)⁸; sin embargo, algunos de ellos pueden producir reacciones adversas en pacientes alérgicos o con intolerancias alimentarias.

Un ejemplo de excipiente que se emplea con frecuencia en la fabricación de comprimidos y cápsulas es el almidón, lo que supone un riesgo debido al contenido en gluten que hay que evitar en pacientes alérgicos o celíacos. La Real Farmacopea Española⁹, respecto a un posible contenido en gluten, exige que el contenido en proteínas totales del almidón de trigo no supere el 0,3%; que los almidones de arroz, maíz y patata no contengan granos de almidón de ningún otro origen; que el almidón pregelatinizado se prepare a partir de los almidones de arroz, maíz o patata que cumplan los requerimientos citados, y que el carboximetilalmidón sódico (almidón glicolato sódico tipo

A, B y C) se prepare a partir del almidón de patata que cumpla, asimismo, esos requerimientos.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su texto refundido, establece la obligación de que tanto el etiquetado como el prospecto de los medicamentos sean conformes con la ficha técnica y que incluyan la información de los excipientes que sea necesaria para la correcta administración y uso del medicamento⁸. El 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, en su artículo 34, dispone que, en el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluyan los excipientes de declaración obligatoria (EDO) cuyo conocimiento resulte necesario para una correcta administración y uso del medicamento¹⁰. La circular 02/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹¹ incluye un anexo con una lista de los EDO, entre los que están el carboximetilalmidón (sigla C), el gluten (sigla G) y el almidón de trigo (sigla N), e información que deben contener el prospecto, la ficha técnica y el etiquetado de los medicamentos de uso humano, en relación con estos excipientes.

Así, cuando un medicamento contenga como excipiente almidón de arroz, maíz, patata y sus derivados, en el prospecto, la ficha técnica y el etiquetado del mismo se deberá incluir el almidón y la planta de la que procede. Cuando contenga como excipiente almidón de trigo, avena, cebada, centeno y sus derivados, además de la declaración obligatoria de su presencia en el prospecto, la ficha técnica y el etiquetado del mismo, deberá incluir la siguiente información:

- Si el medicamento contiene menos de 20 ppm de gluten, se declarará su presencia pero también se indicará: «es adecuado para pacientes celíacos» y «los pacientes con alergia a X (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento».
- Si el medicamento contiene más de 20 ppm se incluirá la siguiente información: «este medicamento contiene almidón de X, que equivale a 'x' ppm de gluten, lo que debe ser tenido en cuenta por los pacientes celíacos» y «los pacientes con alergia a X (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento».

A propósito del caso que se describe a continuación, hay que comentar la importancia de revisar la legislación vigente para garantizar el uso seguro de los medicamentos, informando adecuadamente al paciente no solo sobre los excipientes de los medicamentos y las posibles reacciones adversas relacionadas con ellos, sino también sobre los residuos de sustancias originadas en el proceso de fabricación o impurezas que puedan potencialmente provocar reacciones adversas. Como ejemplo, se describe el caso de una mujer de 33 años con EC y sin otros antecedentes de interés, que consulta a su médico de familia si un medicamento indicado por su odontólogo con espiramicina y metronidazol como principios activos, formulado en comprimidos recubiertos con película, era apto para ella. Tras remitir la consulta al Servicio de Farmacia de atención primaria, se revisó primeramente la ficha técnica y el prospecto del medicamento (actualizados en abril de 2016). El apartado 4.3., «Contraindicaciones», no incluye la EC, y en el 6.1., «Lista de excipientes», consta que dicho medicamento contiene almidón de maíz y sorbitol. Según esta información y la que recoge el Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos¹², el medicamento era apto para nuestra paciente. Sin embargo, este medicamento no se encuentra en la lista de medicamentos certificados libres de gluten publicada por la Fundación de Intolerancia al Gluten Convivir (actualizada en julio de 2016)¹³. Para garantizarle una mayor tranquilidad a la paciente, se contrastó esta información con el laboratorio titular de la autorización de su comercialización, que nos recomendó no utilizar dicho medicamento en pacientes celiacos porque podía contener trazas de gluten del proceso de fabricación de la espiramicina. Finalmente no se prescribió.

El almidón de trigo se utiliza en medios de cultivo donde crecen los microorganismos productores de antibiótico, en este caso de espiramicina, y es, por tanto, un residuo potencial de la fermentación. La Farmacopea Europea, en el capítulo *Products of fermentation*¹⁴, establece que deben incluirse varias etapas de purificación que demuestren que el proceso de fabricación elimina o reduce al mínimo los residuos derivados del microorganismo y del medio de cultivo. La legislación actual no especifica que se haga referencia al riesgo para pacientes celiacos cuando las trazas de gluten sean residuos del proceso de producción del principio activo. De hecho, el Real Decreto 1345/2007¹¹ no incluye en la definición de excipiente los residuos de sustancias originadas en el proceso de fabricación, las impurezas, los disolventes residuales, los productos de degradación o las sustancias similares a las anteriores. Probablemente sea porque en estos casos la cantidad presente de gluten sea tan mínima que no suponga ningún riesgo para los pacientes celiacos, pero estamos obligados a preguntarnos si no se debería especificar en la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado.

El laboratorio consultado cumple con la legislación vigente, el Real Decreto 1345/2007¹¹ y la circular 02/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁰, e incluye los EDO del medicamento en cuestión tanto en el etiquetado como en el prospecto y en la ficha técnica. Pero apreciamos la carencia de que ni en la ficha técnica ni en el prospecto ni en el etiquetado conste que el medicamento puede contener trazas de gluten del proceso de fabricación de la espiramicina. La

conclusión más relevante del Grupo de Trabajo de Nutrición del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia, en relación con el gluten, obtenida del trabajo de campo para elaborar una guía de medicamentos genéricos con y sin gluten, fue que ningún laboratorio verificaba analíticamente el contenido final en gluten de los medicamentos genéricos que elaboran, aunque señalaban cumplir con la legislación vigente¹⁵. La Federación de Asociaciones de Celiacos de España ha publicado con la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un folleto «Gluten y medicamentos» para ayudar a los pacientes con EC a interpretar un prospecto y conocer si el medicamento que le han prescrito es apto o no¹⁶. También se han desarrollado algunas aplicaciones informáticas, como la española Glutenmed¹⁷ para iOS y Android, que permite conocer los excipientes de las especialidades farmacéuticas para poder seleccionar aquellas que no produzcan intolerancia a los pacientes celiacos. Sin embargo, si la legislación actual solo obliga a los laboratorios a declarar los EDO y no las sustancias originadas en el proceso de fabricación, las impurezas, los disolventes residuales o los productos de degradación de los principios activos de los medicamentos, ¿pueden los pacientes celiacos seguir estas indicaciones?

Como conclusión queremos resaltar que resultaría necesario especificar en la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado de los medicamentos tanto los EDO como las trazas de sustancias originadas en los procesos de fabricación de los principios activos que puedan ser origen de reacciones adversas, con la finalidad de poder realizar desde los servicios de farmacia las recomendaciones oportunas para garantizar el uso seguro de los medicamentos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vergara Hernández J, Díaz Peral R. Celiaquía y atención primaria. *Semergen*. 2001;27:14–23 [consultado 4 Ene 2017]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593\(01\)73668-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593(01)73668-4)
2. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59 Suppl 1:S7–9 [consultado 4 Ene 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mpg.0000450393.23156.59>
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Sanidad 2008 [consultado 27 Nov 2016]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
4. Navalón-Ramon E, Juan-García Y, Pinzón-Rivadeneira A. Prevalencia y características de la enfermedad celíaca en la fachada mediterránea peninsular. *Semergen*. 2016;42:514–22 [consultado Ene 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.09.016>
5. Federación de Asociaciones de Celiacos de España. Enfermedad celíaca, ¿Qué es la enfermedad celíaca? [consultado 27 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.celiacos.org/enfermedad-celiaca/ique-es-la-enfermedad-celiaca.html>
6. Ferreira Laso L, Blanco Ramos C, Montoro Huguet MÁ, Albistur Lesmes I, Alonso González L, Arizti Martín A. La enfermedad

- celiaca en La Rioja. *Semergen*. 2008;34:478–83 [consultado 4 Ene 2017]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593\(08\)75561-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593(08)75561-8)
7. Savvateeva LV, Zamyatnin AA Jr. Prospects of developing medicinal therapeutic strategies and pharmaceutical design for effective gluten intolerance treatment. *Curr Pharm Des*. 2016;22:2439–49.
 8. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* núm. 177, de 25 de julio de 2015 [consultado 4 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
 9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Real Farmacopea Española. 5.ª edición. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2015 [consultado 27 Nov 2016]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php>
 10. 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. *Boletín Oficial del Estado* núm. 267, de 7 de noviembre de 2007 [consultado 4 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>
 11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular número 2/2008. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano [consultado 4 Ene 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf
 12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos 2016. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016 [consultado 4 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Inicio/coleconconsejo/versionclasica/catalogomedicam/Paginas/catalogodemedicamentos.aspx>
 13. Convivir. Fundación de Intolerancia al Gluten. Lista de medicamentos certificados libres de gluten [consultado 27 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.fundacionconvivir.cl/lista-gluten-modal.php>
 14. European Pharmacopoeia 5.0. Products of fermentation 01/2005:1468 [consultado 27 Nov 2016]. Disponible en: http://library.njucm.edu.cn/yaodian/ep/EP501E/06_general_monographs/products_of_fermentation/1468e.pdf
 15. Grupo de Nutrición del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia. El gluten y los medicamentos genéricos; 2011 [consultado 27 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.celiacosaragon.org/wp/pdf/medicamentos%20sin%20gluten.pdf>
 16. Federación de Asociaciones de Celiacos de España. Información sobre gluten y medicamentos; 2015 [consultado 27 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.celiacos.org/images/pdf/FolletoMedicamentos.pdf>
 17. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Las Palmas. Gluten-Med (versión 2.0) [aplicación móvil]. 2012. Disponible en: <https://glutenmed.uptodown.com/android>