

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS SEGUROS PARA LA POBLACIÓN
CELÍACA EN COSTA RICA**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

LONI SUE QUIRÓS NAVARRO

TUTOR: DR. EDGAR HERNANDEZ MORA

SEDE ARANJUEZ

SAN JOSÉ, AGOSTO 2018

Contenido

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	10
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos	12
Justificación	12
Antecedentes	15
Internacionales	17
Nacionales	19
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	21
Enfermedad celíaca	21
Enfermedad celíaca clásica	30
Enfermedad celíaca no clásica	30
Enfermedad celíaca asintomática	31
Enfermedad celíaca subclínica	31
Enfermedad celíaca sintomática	31
Enfermedad celíaca latente y enfermedad celíaca potencial	31
Enfermedad celíaca refractaria	31
Epidemiología	32
Fisiopatología	35
<i>Teorías patogénicas</i>	35
<i>Teoría inmunológica</i>	36
Formas clásicas:	41
Formas no clásicas:	41
Formas subclínicas:	42
Formas potenciales:	42
Diagnóstico	46
Tratamiento	50
Enfermedad celíaca en Costa Rica	51
Analgésicos Antinflamatorios no Esteroideos (AINES)	52
Historia	52

Mecanismo de acción	59
Ley para la Atención de la Enfermedad Celíaca en Costa Rica	74
Pruebas de detección de gluten en la industria farmacéutica	83
Ensayo inmunoenzimático ELISA	83
Tiras inmunocromatográficas	86
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	89
Enfoque	89
Método	90
Fuentes de Información	¡Error! Marcador no definido.
Variables	91
Legislación de la cantidad máxima de gluten permitido en alimentos y medicamentos en Costa Rica y otros países del mundo.	91
Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	91
Procedimiento de recolección de datos y análisis de los datos	92
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	95
Stein	110
Menarini	112
Calox	112
Pfizer	113
Asofarma	113
Chinoin	114
Bayer	114
MSD	115
Lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos seguros para la población celíaca	116
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	119
Referencias	122

Tablas

Tabla 1. Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos de venta en Costa Rica.....	61
Tabla 2. Clasificación de los excipientes según su función	65
Tabla 3. Variables del método	91
Tabla 4. Análisis comparativo de contenidos de gluten en países alrededor del mundo.	96
Tabla 5. Analgésicos antiinflamatorios reportados al Ministerio de Salud como libres de gluten.....	98
Tabla 6. Lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos libres de gluten, como alternativa terapéutica segura para la población celíaca.....	116

Figuras

Figura 1. Gluten.....	26
Figura 2. Estructura molecular de la gliadina.....	28
Figura 3. Témpano celíaco	33
Figura 4. Tabla de epidemiología de la enfermedad celíaca a nivel mundial	34
Figura 5. Esquema de la Fisiopatología de la enfermedad celíaca	39
Figura 6. Manifestaciones clínicas según la edad de presentación.....	40
Figura 7. Diferencias clínicas y pato fisiológicas de la enfermedad celíaca, alergia al gluten, sensibilidad al gluten no- celiaca e intolerancia al gluten.	44
Figura 8. Patologías autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca.....	45
Figura 9. Imagen endoscópica de la enfermedad celíaca, fotografías del duodeno	47
Figura 10. Comparación de las clasificaciones histopatológicas de los cambios de la mucosa asociados con la enfermedad celíaca.	48
Figura 11. Esquema diagnóstico.....	49
Figura 12. Cereales, harinas y almidones no permitidos a los pacientes celíacos.....	50
Figura 13. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideo, según su selectividad para la isoforma COX.....	56
Figura 14. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según su similitud química.	57
Figura 15. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según su semivida.....	58
Figura 16. Representación esquemática de los efectos relacionados a la activación de la COX-1 y COX-2. COX- ciclo oxigenasa; prostaglandinas (PG) y Tromboxanos (Tx).....	60
Figura 17. Medicamentos y otros productos con gluten.....	80
Figura 18. Ensayo inmunoenzimático ELISA tipo sándwich.....	84
Figura 19. Prueba ELISA.	85
Figura 20. Kit Quick Gliadin R5	87
Figura 21. Interpretación de los resultados de la prueba Quick Gliadin R5.....	88
Figura 22. Laboratorios con mayor cantidad de patentes libres de gluten reportadas ente el Ministerio de Salud.....	104
Figura 23. Principios activos que se encuentran presentes en la mayor cantidad de patentes libres de gluten, según el Ministerio de Salud.....	105

Figura 24. Laboratorios contactados.	106
Figura 25. Clasificación de la documentación aportada por los laboratorios farmacéuticos.	107
Figura 26. Información suministrada por los laboratorios farmacéuticos.	109

Dedicatoria

A mi hermano Jorge Roberto, mi ángel, por darme las alas para volar (1976- 2014)

Agradecimientos

Gracias a Dios por darme la vida, la salud, la fuerza, el valor, la paciencia y por cada bendición que pone en mi vida.

A todas las personas que me acompañaron en este camino y que fueron parte esencial de mi aprendizaje:

Familia, que me brindaron las herramientas para iniciar y fueron mi apoyo incondicional en cada uno de mis pasos para llegar hasta el final de este largo viaje.

Compañeros, que se convirtieron en amigos, cada lágrima de estrés, cada regañada, cada broma, cada preocupación, cada palabra de aliento cuando sentía que no podía continuar, cada madrugada a su lado estudiando y luchando por mantenernos despiertos, mesas de estudio haciendo banca para comprar comida, pero sobre todo cada sonrisa, se los agradezco con corazón, este viaje no sería igual si ustedes.

Profesores, gracias por todas sus enseñanzas, gracias por su cariño, paciencia y entrega, por hacernos mejores profesionales, sin ustedes este sueño no sería realidad.

A mis amigas y amigos por siempre estar a mi lado y nunca dejarme caer, por todas sus palabras de aliento que de una u otra manera reconfortaban mi corazón y mi mente cansada, gracias por ser mi familia, la familia que uno elige.

Cada uno colaboró de alguna u otra manera, para que el camino en mis estudios concluyera de una manera satisfactoria, gracias por formar parte de mi vida. Los amo.

RESUMEN

La Enfermedad celiaca es una intolerancia permanente a las proteínas del gluten de trigo, el gluten es una proteína presente en ciertos cereales como son el trigo, el kamut, la cebada, la avena, el centeno y el triticale, así como en sus productos derivados, entre ellos los almidones. Existe una fracción de esta proteína que en algunos individuos predispuestos genéticamente causa una lesión en la mucosa del intestino delgado con pérdida de las vellosidades, este trastorno se conoce como Enfermedad Celíaca.

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, el almidón es un excipiente que suele emplearse en la fabricación de comprimidos y cápsulas. Con el fin de evitar problemas a las personas con alergias e intolerancias alimentarias, la normativa legal vigente obliga a los fabricantes de los medicamentos a declarar tanto el gluten como el almidón de trigo en el cartonaje y prospecto de aquellos medicamentos que los contengan.

En este estudio se ha querido centrar exclusivamente en los analgesicos antiinflamatorios no esteroideos con el propósito de orientar a las personas usuarias así como a los médicos y farmacéuticos en la selección del medicamento más adecuado, con base a su contenido de gluten, ya que la utilización de este tipo de medicamentos esta siendo fomentada por las distintas administraciones sanitarias y su empleo es cada vez mayor.

La sistemática seguida en este trabajo ha sido la siguiente: se ha puesto en contacto con todos los laboratorios farmacéuticos que fabrican analgesicos antiinflamatorios no esteroideos que son distribuidos en Costa Rica, para recabar información a través de certificaciones, e información sobre el contenido en gluten de sus productos. Se ha obtenido respuesta de la gran mayoría de ellos y la conclusión más relevante, en relación al gluten, obtenida del trabajo de campo, ha sido que únicamente tres laboratorios verifican analíticamente el contenido final en gluten de los medicamentos que elaboran, aunque todos señalan cumplir con la legislación vigente, la cual obliga a analizar el contenido en proteínas del almidón de trigo utilizado como excipiente o la ausencia de almidones de otro origen.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Aproximadamente el 1% de la población mundial conforma el grupo de pacientes celíacos, esto indica que una de cada 100 personas padece de esta enfermedad. En Costa Rica no se poseen cifras exactas, se habla sobre un aproximado de 1000 personas, sin embargo tomando como referencia los datos anteriores, la Asociación Pro-Personas Celíacas (APPCEL) indica que en nuestro país son alrededor de 60000 a 70000 individuos quienes desconocen su padecimiento y que de 4 personas que conforman un hogar, una es celíaca. (Prado, 2014)

La enfermedad celíaca ha presentado un aumento en su incidencia en el siglo XXI, a pesar de la mejoría en la tecnología y los estudios sobre su fisiopatología, aún falta mejorar los conocimientos de los diferentes aspectos en los que se ve implicado el paciente, entre ellos: la alimentación, los objetos de aseo personal, el maquillaje y los fármacos que sean seguros para esta población. (Prado, 2014)

Es de suma importancia analizar los productos farmacéuticos que los pacientes celíacos tengan la necesidad de adquirir para el tratamiento de posibles patologías, tanto crónicas como agudas que se puedan presentar. Dentro de la formulación de los diferentes fármacos podemos encontrar como excipientes el almidón de trigo, el almidón pre-gelatinizado y el almidón glicolato sódico, los cuales son de uso frecuente en la fabricación de diferentes formas medicinales, representando un problema para el afectado. (Aldunate, 2016)

Con el fin de evitar problemas a las personas con alergias e intolerancias alimentarias, la normativa legal vigente en Costa Rica obliga a los fabricantes de los medicamentos a emitir con claridad y exactitud todos los componentes de los mismos, tanto su principio activo como los excipientes utilizados en su fabricación, en el cartonaje y el prospecto.

Uno de los principales problemas que afecta a la población celíaca es la falta de información en los productos farmacéuticos por consumir, ya que desconocen si dentro de estos excipientes tanto el gluten como el almidón de trigo se encuentran presentes. La mayoría de los medicamentos de venta en Costa Rica no poseen un debido etiquetado, poniendo así en riesgo la salud de dichas personas. (Pérez, Guillen y Palomo, 2017)

Debido a lo mencionado anteriormente, surge la necesidad de investigar ¿Cuáles de los analgésicos antiinflamatorios de venta en Costa Rica representan una alternativa terapéutica segura para los pacientes con enfermedad celiaca?

Hipótesis

De los analgésicos antiinflamatorios de venta en Costa Rica las opciones libres de gluten son pocas, por lo que los pacientes celíacos carecen de opciones terapéuticas seguras para el control del dolor y de la inflamación.

Objetivos

Objetivo General

Analizar los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de venta en Costa Rica para su uso en pacientes celíacos, como alternativa terapéutica segura.

Objetivos Específicos

Comparar la legislación costarricense, que establece la cantidad máxima de gluten permitida en alimentos y medicamentos, con la de otros países del mundo.

Confirmar la información suministrada por el Ministerio de Salud y los laboratorios farmacéuticos consultados sobre la presencia o no de gluten en los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en Costa Rica.

Redactar una lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos seguros para la población celíaca, como alternativa terapéutica segura.

Justificación

Con la presente investigación se aspira a que los farmacéuticos puedan incrementar sus conocimientos sobre cómo identificar los medicamentos libres de gluten, para así brindarle a los pacientes que sufren la enfermedad celíaca una correcta asesoría sobre los fármacos más seguros para su padecimiento.

Como indica Sebastián (2010) en su artículo:

De especial interés para el farmacéutico es conocer si un medicamento contiene gluten o almidón de trigo. Para ello, se debe mirar en las listas de excipientes obligatorios y, en su caso, comprobarla con la monografía correspondiente, una cuidada y atenta valoración de estos datos es un servicio fundamental que el farmacéutico puede prestar a los pacientes celíacos. (p.88)

El diagnóstico de la enfermedad celíaca ha ido en aumento, ya que se posee un mayor conocimiento y se cuenta con herramientas más avanzadas tecnológicamente, logrando diferenciar esta patología de otros trastornos gastrointestinales y pudiendo identificar con mayor eficacia a la población celíaca. Estos pacientes deben de seguir una serie de cuidados en cuanto a su alimentación, debido a que con la ingesta de gluten sus síntomas y lesiones gastrointestinales pueden aumentar, de ahí la importancia de que los farmacéuticos posean el conocimiento en cuanto a los medicamentos que son seguros y cuales podrían causar un riesgo mayor a la salud de los que aquejan este padecimiento.

Como lo mencionan Araya y Bascuñan (2014):

El conocimiento acerca de la enfermedad celíaca continúa creciendo y sorprendiendo a aquellos que la investigan, la buscan y la tratan. Tratándose de una condición que cada día se diagnostica con mayor frecuencia, es importante que los profesionales de la salud que atendemos a la población de celíacos del país nos pongamos al día en el tema. (p. 659)

La población celíaca se ve seriamente limitada en la vida diaria por los síntomas y signos característicos de la enfermedad, además de las consecuencias en su salud mental y social. Son personas que estudian, trabajan e interactúan con su comunidad, participando en diferentes actividades sociales, deportivas y recreativas. Al mejorar las condiciones de salud física, mental y social, su rendimiento en el estudio, en el trabajo, en la vida familiar y en la vida comunal mejorará de forma importante. De acuerdo con lo anterior, la calidad de vida de los enfermos celíacos se incrementará, lo que va a beneficiar a la sociedad en general.

Según Santolariay Montoro (2015):

En el adulto, el diagnóstico de la enfermedad celíaca conlleva cambios en los hábitos de vida, debido a la aparición de alteraciones emocionales por sentirse diferente a los demás, vergüenza o miedo a contaminarse por contacto con el gluten, así como las dificultades adicionales que implica realizar una dieta sin gluten fuera de casa, especialmente en el trabajo o cuando se viaja. (p.193)

Muchos de los excipientes utilizados en la composición de los medicamentos, ya sea para protegerlos de las condiciones climáticas como la humedad, o bien, para mejorar su sabor, así como múltiples factores que puedan dañar el principio activo, podrían contener gluten, lo que sin duda alguna causaría un daño directo al paciente, por esto es de suma importancia informarse en cuanto a la composición de los productos farmacéuticos que se van a recomendar.

Como especifica Pérez et al (2017)

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. Sin embargo, algunos de ellos pueden producir reacciones adversas en pacientes alérgicos o con intolerancias alimentaria. (p. 2)

Para finalizar, con la investigación se pretende crear una lista con los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de mayor venta en Costa Rica, que sean libres de gluten y se puedan suministrar a los enfermos celíacos. Asimismo que funcione como herramienta de trabajo para los farmacéuticos, donde se puedan consultar los medicamentos que se encuentren aprobados y certificados dentro de la reglamentación del correspondiente país, respaldando así que la información suministrada es segura para que el paciente pueda utilizarlos.

Antecedentes

Según Márquez (2013), la primera descripción de la enfermedad celíaca tanto en adultos como en niños se da durante la segunda mitad del siglo II antes de Cristo, por un médico romano conocido como Arateus de Capadocia, el cual realiza escritos en los que describe con gran detalle la sintomatología de dicha enfermedad. Luego en 1888, aproximadamente 21 siglos después es Sammuel Gee quien realizó una descripción más exacta de la enfermedad (en adultos y en niños), la cual denominó como “La afección celíaca”, terminología utilizada hasta actualidad.

Durante los años 20, Márquez (2013) indica que se inician las hipótesis sobre la alimentación y la estrecha relación de esta con la enfermedad. En 1921, un pediatra llamado sir Frederick Still menciona en una clase magistral, en el Royal College of Physicians, los daños del pan sobre la población celíaca, afirmando que es una forma de almidón que al parecer es la principal responsable de agravar los síntomas de la misma. Durante los años 30 diferentes colaboradores determinaron una serie de alimentos que se debían de excluir de la alimentación de un paciente celíaco.

En el período comprendido entre 1939 y 1945 se describe el descubrimiento con mayor fundamento, el cual produjo el mayor avance para el tratamiento de la población celíaca, este fue descrito por el profesor Dicke, pediatra holandés, que fue publicado en el año 1950. El descubrimiento se llevó a cabo por medio de la experimentación con niños a los que se les retiró el trigo, el centeno y la harina de avena de su alimentación, observando una marcada mejoría en su salud. Los alimentos se sustituyeron por almidón de trigo, harina de maíz, almidón de maíz o harina de arroz. (Márquez, 2013).

En el mismo año la profesora Charlotte Anderson y sus colegas de Birmingham confirmaron el trabajo realizado por Dicke, extrayendo almidón y otros componentes de la harina de trigo encontraron que la masa de gluten resultante era la parte dañina. Este descubrimiento representa la base del tratamiento para la enfermedad celíaca. (Márquez, 2013).

En Costa Rica se hizo público, en el diario oficial la Gaceta el 17 de agosto del 2010, un proyecto de ley para la atención de la enfermedad celíaca, tomando la iniciativa la diputada Gloria Bejarano Almada y los diputados Luis Fishman Zonzinski y Rodolfo Sotomayor Aguilar, teniendo como objetivo “declarar de interés nacional la atención médica sobre la enfermedad celíaca y crear los instrumentos para que el sector salud pueda atender debidamente a las personas intolerantes a la ingesta de gluten“.

De igual manera proporcionar la ayuda necesaria para que la Caja Costarricense del Seguro Social realice los adecuados procesos médicos a las posibles personas celíacas y determinar con esto la presencia de este padecimiento, a la vez darlo a conocer por medio de campañas publicitarias.

Estudios ha demostrado recientemente que la enfermedad celíaca es uno de los trastornos crónicos con mayor aumento en los habitantes de todo el mundo, la epidemiología de esta dolencia se ha replanteado en las últimas décadas, es frecuente no sólo en los países desarrollados, sino que su presencia está aumentando en zonas del mundo en desarrollo.

Internacionales

A nivel mundial se ha demostrado que el número de casos de personas con enfermedad celíaca es de aproximadamente un 1%, sin embargo existen variaciones entre los diferentes países. De acuerdo con un estudio realizado por la Sociedad de Gastroenterología de Argentina, se indica que Europa representa la nueva cuna epidemiológica de la enfermedad celíaca. Italia fue objeto de una investigación en la cual se obtuvieron datos de jóvenes de edades comprendidas entre los 6 y los 15 años, a los cuales se les realizaron exámenes serológicos, dichos estudios realizados en muestras de la población en general confirmaron una frecuencia muy alta, en su mayoría va de 0.4 a 0.75% de la población en general, con tendencia a incrementarse al 1% o más.(Catassi, 2010)

Kirsi Mustalahti, quien presentó estudios sobre Europa Central, investigó una muestra en cuatro países distintos: Finlandia (n= 6403 adultos), Irlanda del Norte (n= 1975 niños + 4656 adultos), Alemania (n= 8806 adultos) e Italia (n= 4779 adultos + 2649 niños). La cantidad de positivos fue de 2.0% en Finlandia, 1.2% en Italia, 0.9% en Irlanda del Norte y 0.3% en Alemania. En São Paulo la prevalencia de la enfermedad celíaca es del 0,6%, la cual es similar a las tasas reportadas en Portugal e Italia (Catassi, 2010).

Por otra parte, en América del Norte se realizó un estudio, estadounidense, con una muestra de 4126 sujetos. De los sujetos analizados el 94% era caucásico, el 3% afroamericano, el 1.5% hispánico, el 1% asiático y el 0.5% de otras razas, esto desmintiendo la teoría de que dicha enfermedad se presentaba en mayor número en el continente europeo que en el americano. En África, Saharawi trabajó con una muestra de 990 niños, les aplicó el test EMA y la biopsia intestinal, encontró una incidencia del 5.6%, que es casi 10 veces mayor que en la mayoría de los países europeos, demostrando la presencia de los alelos HLA-

DQ2 y HLA-DQ8 en los pacientes, estos alelos son los responsables de la existencia de la enfermedad celíaca. (Catassi, 2010)

Castella, estudió los datos de 245 pacientes con enfermedad celíaca no tratados y se encontró que 43 de ellos, (17,5%) tenían valores elevados de una o ambas aminotransferasas, la elevación era leve (10 veces el límite superior de referencia). Después de un año de llevar una dieta libre de gluten, los niveles de aminotransferasa se normalizaron en todos menos en cuatro pacientes con infección por hepatitis C o cirrosis biliar primaria. (Castella et al, 2013)

Recientemente Korpimäki evaluó pacientes celíacos y también se observaron reducciones de transaminasas, después de seguir una dieta libre de gluten. En el estudio de Korpimäki, aunque los valores de transaminasas séricas estaban dentro del rango normal en la mayoría de los pacientes no tratados, los niveles de enzimas hepáticas inicialmente disminuyeron en forma significativa tras el inicio de una dieta libre de gluten. (Korpimäki S, 2011)

En 1992 Marsh diseñó un sistema de graduación para clasificar los cambios morfológicos secundarios a la enteropatía por sensibilidad al gluten, el cual fue modificado por Oberhauer, posteriormente en 1999, Este sistema integró la fisiopatología de la enfermedad celíaca con las alteraciones histológicas, graduando la presencia de las alteraciones inmunológicas en conjunto con los cambios arquitecturales de la mucosa. (Oberhuber, G. Granditsch, G. y Vogelsang, H., 1999).

Un estudio realizado en el período 2013-2014 en Brasil nos demuestra que una dieta libre de gluten es de suma importancia para la mejoría de los pacientes que padecen de la enfermedad celíaca, Al igual que en los estudios descritos anteriormente este mostró que la alanina aminotransferasa (ALT) disminuyó después de una dieta libre de gluten, pero el mismo comportamiento no se observó con la aspartato aminotransferasa (AST).(Hatanaka, Silva y Dantas, 2015).

Nacionales

Según Brenes, F. y Herrera, A. (2013), se presentan los resultados preliminares de estudios de Enfermedad celíaca en Costa Rica, del 2006 al 2012, en un Servicio de Endoscopia abierto en el Hospital CIMA y en clínicas de endoscopia privadas enviadas al Laboratorio de Patología. Las biopsias fueron remitidas indicando los datos del paciente, que incluyeron edad y sexo, con informes clínicos que contenían estudios por diarrea crónica, enfermedad celíaca o dolor abdominal. Se buscaron los casos en la base de datos de los laboratorios con el diagnóstico de duodenitis linfocítica, para un total de 643 pacientes con sus biopsias.

Las biopsias se tomaron del duodeno y, fueron analizadas por uno de los autores, clasificándolas con el sistema de Corazza Villanucci para definir los grados de atrofia. Sin embargo, los resultados serológicos en Costa Rica de la anti-transglutaminasa fueron frecuentemente negativos. Debido a que no se tuvieron los resultados esperados, pues sólo encontraron un 15% de positividad en biopsias con algún grado de atrofia, se excluyeron del análisis en el presente trabajo. (Brenes y Herrera, 2013)

Según Brenes, F. y Herrera, A. (2013), sólo se incluyeron aquellos pacientes con algún grado de atrofia de las vellosidades, incluyendo Corazza-Villanucci B1 y B2 y que respondieron al tratamiento con dieta sin gluten, los cuales fueron un total de 258 pacientes. Estos en su totalidad son costarricenses con duodenitis linfocítica atrofa, de los cuales 108 correspondieron al sexo masculino y 150 al femenino.

Adicionalmente Brenes, F. y Herrera, A. (2013), indican que la edad promedio fue de 48.3 años, con un rango entre los 16 y 90 años. Adicionalmente a 35 pacientes se le realizaron estudios de HLA-DQ2 y HLA-DQ8, los cuales fueron positivos en 11 casos de HLA-DQ2, 7 de HLA-DQ8, 3 de HLA-DQ2 y HLA-DQ8; 15 fueron negativos, pero mostraron duodenitis linfocítica, los cuales deben estudiarse más a fondo.

La falta de conocimiento del farmacéutico sobre la enfermedad celíaca, así como de los fármacos libres de gluten es una realidad. Ejemplo de ello nos lo demuestra la tesis realizada por Sánchez (2014), en su trabajo de graduación “Análisis del conocimiento de los

farmacéuticos de comunidad de San José acerca de los medicamentos libres de gluten para la administración en pacientes con la enfermedad celíaca”, en el cual se analizó una muestra de 62 farmacéuticos de la provincia de San José.

Este estudio, según Sánchez (2014), se realizó por medio de cuestionarios aplicados, en los cuales se demuestran resultados alarmantes e indica que de cada 10 farmacéuticos uno posee conocimiento medio sobre los medicamentos que se pueden o no administrar a los pacientes celíacos, y más alarmante aún, el 100% de la muestra indicó no poseer ningún material en el cual se pueda obtener información respecto de los medicamentos libres de gluten. Dentro de las conclusiones de este estudio se enfatiza en la falta de preparación de los farmacéuticos sobre el tema investigado y la importancia de la capacitación en cuanto a los fármacos seguros que se puedan administrar a la población celíaca

Proyecciones

La presente investigación pretende:

1. Brindarle a los farmacéuticos una herramienta de trabajo, que les permita aumentar sus conocimientos y evacuar dudas sobre los medicamentos que se puedan recomendar a los pacientes celíacos, mediante la creación de una aplicación celular, en la cual se incluyan los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de mayor venta en Costa Rica, que se puedan utilizar como una alternativa terapéutica segura en dichos pacientes.
2. Mejorar la calidad de la información que se le brinda a los pacientes a través del conocimiento adquirido en la lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y con esto mejorar la calidad de vida de la población celíaca en general.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es una intolerancia permanente al gluten, esta produce, en los individuos predispuestos genéticamente, una lesión en la mucosa del intestino delgado, provocando una atrofia de las microvellosidades intestinales, lo que causa una inadecuada absorción de los nutrientes en la dieta de los pacientes, dentro de los cuales se puede encontrar las proteínas, las grasas, los hidratos de carbono y las vitaminas.

La enfermedad celíaca data de mucho tiempo atrás, las primeras manifestaciones junto con la descripción de las mismas aparece a mitad del siglo II a. de C, las cuales fueron descritas por un médico llamado Aretaeus de Capadocia, sus investigaciones fueron traducidas y editadas por Francis Adams e impresas por *Sydenham Society* en 1856, bajo el nombre “La afección celíaca”. (Márquez, 2013)

Como lo indica Márquez (2013), en el capítulo 1 del libro “Todo sobre la enfermedad celíaca”, dentro de los síntomas que se presentan con mayor frecuencia en la enfermedad celíaca se encuentran: la diarrea grasa o esteatorrea, la cual se describe por primera vez en esta traducción de los escritos de Aretaeus, así mismo se manifiestan una serie de síntomas como palidez, diarrea crónica, pérdida de peso, viéndose afectados tanto niños, quienes son los más afectados.

Antiguamente se referían a los enfermos celíacos como “*Koliakos*”, palabra griega que significa “aquellos que sufren del intestino” (koelia: abdomen), de ahí celíacos. En 1888 se da a conocer lo que se puede indicar como la segunda descripción de la enfermedad celíaca, la que fue escrita bajo el mismo título “La afección celíaca” por Samuel Gee, médico pediatra, el cual describe una serie de síntomas específicamente en niños. (García, 2018)

Los niños celíacos presentan una mayor y más rápida respuesta ante los estímulos del gluten, por lo tanto durante años los estudios de dicha patología se desarrollaron en pequeños de todas las edades, llevando a los pediatras a poseer un mayor conocimiento y, por lo tanto, un mayor éxito en cuanto al tratamiento de la patología.

Según Dowd y Walker (1974), de los escritos del Doctor Gee en el año 1888 se extrajeron pasajes de suma importancia, los cuales fueron y han sido utilizados como base en el tratamiento de la enfermedad en la actualidad. Gee identificó la mayoría de síntomas describiéndolos como una especie de indigestión crónica que se presenta en pacientes de todas las edades, hace referencia a que los niños son los que se encuentran mayormente afectados, específicamente entre 1 a 5 años de edad.

Gee describe signos y síntomas de la enfermedad, haciendo especial énfasis en las heces, describiéndolas como sin forma, siendo flojas más no acuosas, con un color pálido carente de bilis, con olor fétido de consistencia espumosa, fuerte hedor y de un tamaño mayor en comparación a la comida ingerida, síntomas que hasta el día de hoy son reflejo de la sintomatología de los pacientes celíacos. (Dowd y Walker, 1974)

El doctor Gee indicó en sus anotaciones, que el paciente celíaco puede ser curado en su totalidad por medio de una dieta, él mismo experimentó con varias de ellas y señaló que: "Un niño, que se alimentaba con un cuarto de los mejores mejillones holandeses diariamente, vivía maravillosamente, pero recaía cuando la temporada de mejillones había terminado", finalmente Gee brindó la idea de una cura mediante un régimen alimenticio, sin embargo no determinó específicamente una dieta o alimentos indicados para esta población. (Dowd y Walker, 1974)

En 1908, se describe el desarrollo de un libro escrito por el doctor Christian Herter, un médico pediatra con tanto conocimiento sobre esta patología que fue denominada como la enfermedad de Gee-Herter, en su libro "Sobre el infantilismo de la infección intestinal crónica, que se caracteriza por el crecimiento excesivo y la persistencia de la flora del período de lactancia", Herter brinda lo que se conoce como la contribución más importante a esta patología, al afirmar que las grasas son mejor toleradas que los hidratos de carbono. Además destacó el retraso en el crecimiento de los niños afectados, indicando que este se

debía al crecimiento excesivo y la persistencia de la flora bacteriana grampositiva que normalmente pertenece a la enfermedad, teoría que fue rechazada.

Still, Cantab y London (1918), en su publicación en la revista "*The Lancet*" bajo el nombre "Las conferencias de Lumleian en la enfermedad celíaca", llamó la atención sobre los efectos dañinos del pan en esta enfermedad y durante una clase magistral en el Royal College of Physicians indica lo siguiente: "Desgraciadamente una forma de almidón que parece ser particularmente responsable en agravar los síntomas, es el pan. "Yo no conozco un sustitutivo adecuado". Posteriormente este tema fue desarrollado por el doctor John Howland en 1921, por medio de un discurso a la Sociedad Americana de Pediatría titulado "Prolongada intolerancia a los hidratos de carbono".

En el discurso se expone que los hidratos de carbono deben de ser excluidos de la dieta y que de todos los elementos nutritivos estos son los que presentan en mayor grado una problemática para la población celíaca. Según las experiencias clínicas, Still, Cantab y London (1918) explican que la reducción o la disminución en el consumo de hidratos de carbono muestran una correcta tolerancia a los demás componentes de la dieta, tomando siempre en cuenta que la absorción de las grasas es menor en los pacientes celíacos.

Según Márquez (2013), Howland notó que de todos los elementos que componen la alimentación los carbohidratos debían ser rigurosamente excluidos, ya que eran los que causaban mayor sintomatología en los pacientes, por medio de una régimen de tres fases Howland propone reintegrar a la dieta los carbohidratos única y exclusivamente en la última de ellas, siendo estos añadidos de forma gradual. Particularmente el médico notó que el pan y los cereales eran la última comida que podía ser reintroducida a la dieta.

Con la dieta establecida por el doctor Howland nace la inquietud de si los carbohidratos podrían ser tolerados en su totalidad, a esto se suma la investigación del doctor Sydney Hass, quien en 1924 siguiendo los pasos del doctor Howland en su artículo "El valor de la banana en el tratamiento de la enfermedad celíaca", publicado el 25 de julio de 1924, introduce la dieta de esta fruta, la cual trataba sobre una alimentación muy baja en carbohidratos, con la excepción de bananas muy maduras. La dieta se debía de seguir como mínimo por un periodo de doce meses, para que el resultado fuera positivo. Hass fue el primer medico en identificar

la tendencia familiar de dicha patología especialmente en los gemelos idénticos. (Márquez, 2013)

En 1945, como lo indican Barkery Lui (2008), se da lo que se considera como el mayor avance respecto del tratamiento en niños y adultos, el cual fue descrito por el pediatra holandés el profesor Willem Dicke en su tesis doctoral, en donde presenta los resultados de un estudio dietético detallado que realizó durante varios años en el Hospital de Niños de Juliana, a un paciente con enfermedad celíaca. Las sospechas y el interés por una dieta libre de gluten del doctor Dicke nacen mucho tiempo atrás, cuando este era pediatra en la Haya en 1936 y fue por la declaración de una joven madre de un niño celíaco, de que su erupción cutánea mejoraba rápidamente si se quitaba el pan de la dieta, lo que alertó su interés.

Durante el último invierno de la Segunda Guerra Mundial en 1944- 1945, en los países bajos se entregaban alimentos básicos como el pan, que fue interrumpido sobre todo en la parte occidental del país, esto se traducía en que las gente tenía que recurrir a alimentos poco convencionales, como los bulbos de tulipanes, en busca de sustento. Fue por esta época que Dicke se convenció de que comer menos granos, junto con los alimentos inusuales, tales como bulbos de tulipán, mejoró el estado clínico de sus pacientes. (Barker y Lui, 2008)

Barker y Lui (2008), afirman que la siguiente confirmación importante de Dicke se produjo cuando aviones aliados comenzaron a tirar el pan en los Países Bajos, y estos mismos niños comenzaron a deteriorarse rápidamente. Después de la Segunda Guerra Mundial Dicke llevó a cabo una serie de experimentos con dietas estandarizadas, se realizó en cuatro niños en el Hospital Infantil Wilhelmina en Utrecht y en un niño en el Hospital Infantil de Juliana en La Haya. Las pruebas se ejecutaron por medio de la exclusión o la adición de harina de trigo o de centeno durante largos períodos, en la dieta de niños con enfermedad celíaca.

Los menores fueron expuestos a diferentes cereales bajo un estricto protocolo. Barker y Lui (2008), expresan que la dieta se basó en un protocolo con la medición de la producción total fecal, contenido de grasa fecal, y se calculó el coeficiente de absorción de grasa. Dicke trabajó en estrecha colaboración con el bioquímico Van de Kamer del Instituto Central de Investigaciones Nutricionales Países Bajos TNO, en Utrecht, quien desarrolló el primer método preciso y de fácil acceso para medir el contenido de grasa fecal en las heces húmedas.

Según Barker y Lui (2008), Dicke también trabajó con Weyers, pediatra del Hospital Infantil Wilhelmina en Utrecht, quien desarrolló un método que utiliza el coeficiente de absorción de grasa para analizar la excreción de grasa fecal en niños con enfermedad celíaca.

Basándose en estos hallazgos Barker y Lui (2008) especifican que Dicke concluyó en su tesis de 1950 que la harina de trigo, el almidón de trigo, así como la harina de centeno, desencadenaron la anorexia, el aumento de la producción de heces, y la esteatorrea común en pacientes celíacos. Dicke presentó su tesis doctoral sobre el tema en la Universidad de Utrecht en 1950.

Al final del capítulo 3 de la tesis mencionada se concluye que si algunos tipos de comida, como lo son el centeno y el trigo se sustituyen o eliminan de la dieta, el paciente experimentará una mejoría notable. Dicke, según Barker y Lui (2008), indica que los ataques agudos de diarrea no se producen si el paciente evita este tipo de alimentos, y que inclusive después de un tiempo determinado sin estar expuesto a estos granos, al volver a entrar en contacto con ellos el resultado serán los ataques de diarrea, por esto la importancia de eliminarlos de la dieta diaria.

En 1950, Van de Kamer y Weyers, escribieron que el componente de la proteína gliadina soluble en alcohol e insoluble en agua era la responsable de la mala absorción de grasa en los pacientes con enfermedad celíaca. Aunque estos resultados fueron confirmados rápidamente por los investigadores en el Reino Unido, Escandinavia y Alemania, algunos investigadores, especialmente en América, pusieron en duda la sabiduría de una dieta libre de gluten. (Barker y Lui, 2008)

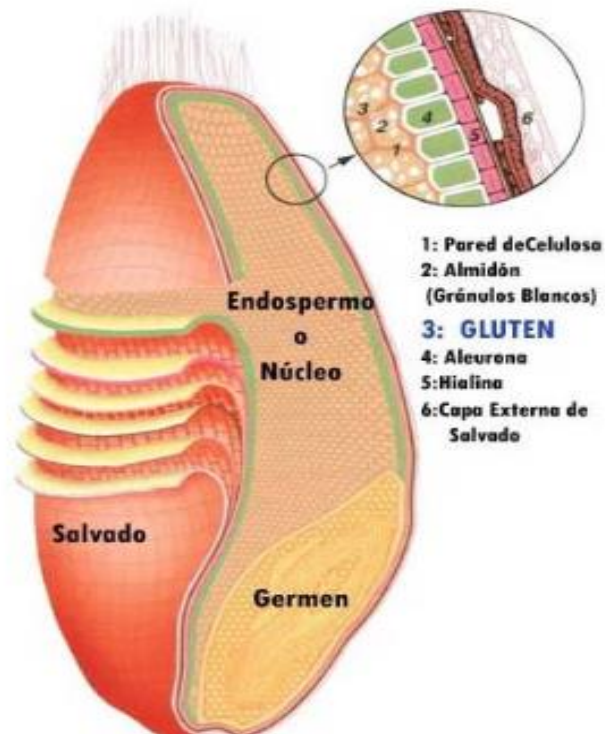
En la misma década, el componente ofensivo del trigo fue identificado y confirmado por Charlotte Anderson como la "masa de gluten" extraída del trigo. En su artículo "Fibrosis quística del páncreas y su relación con la enfermedad celíaca: un estudio clínico y patológico", Anderson (1938), indica que la esteatorrea idiopática se puede diferenciar de la esteatorrea pancreática. Según Anderson (1938), la diferenciación se hace mediante el bajo porcentaje de grasa que se encuentra dividida en las heces, presente en la esteatorrea pancreática versus el porcentaje normal que caracteriza la esteatorrea idiopática, sin embargo,

existen pocos casos en los que se haya dado un seguimiento clínico por medio de un examen post mortem.

El factor ambiental determinante en esta patología es el gluten, este se encuentra presente en el trigo, el centeno y la cebada, está compuesto por dos proteínas, la gliadina y la glutenina, como lo mencionan Parada y Araya (2010) en su artículo “El gluten. Su historia y efectos en la enfermedad celíaca”. El gluten es una proteína de bajo valor nutritivo, que facilita una mejor adhesión de la masa, favoreciendo la elaboración del pan.

Las gliadinas son la fracción soluble en alcohol del gluten y contienen la mayor parte de los componentes tóxicos para los celíacos: son ricas en glutamina y prolina, cuya digestión en el tracto gastrointestinal es más difícil que el de otros péptidos. Las prolaminas son proteínas de almacenamiento presentes en la mayoría de los cereales y representan una importante fuente de proteínas en la alimentación animal y humana. (Parada y Araya, 2010)

Figura 1. Gluten



Nota: (Sebastián, 2010)

Su nombre se deriva, según Parada y Araya (2010), de la predominancia de dos aminoácidos: prolina y glutamina, estos permiten que las prolaminas sean altamente solubles en compuestos orgánicos.

Las prolaminas se clasifican en cuatro clases según Osborne (1907), su tipificación se basa en la solubilidad que presentan ante diferentes disolventes como agua, cloruro de sodio, etanol o álcalis. Osborne realizó extracciones con dichos disolventes donde logró recuperar albuminas, globulinas, gluteninas y prolaminas, estas últimas se extrajeron del etanol en un 40% a 70 %. Aproximadamente entre el 70-90% de las proteínas de almacenamiento en los cereales tienen proporciones similares de prolamina y glutelina.

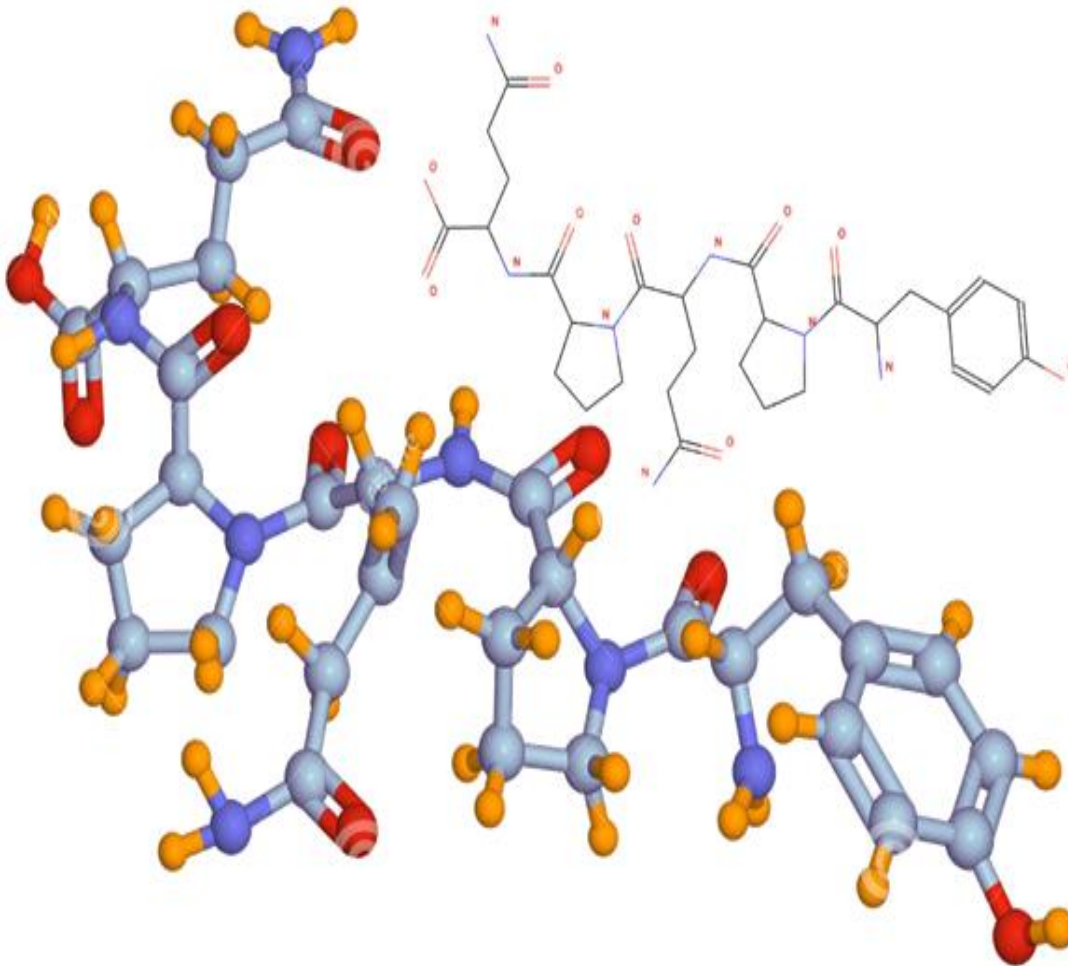
Estas dos proteínas se encuentran relacionadas entre sí, ya que todas las fracciones proteínicas de cereales son solubles en alcohol al 70%, por esto se clasifican como prolaminas, adicionalmente Osborne (1907) indica que estas poseen una secuencia similar de aminoácidos y los clasifica en tres distintas clases: la primera como prolaminas ricas en azufre las cuales son (α -, β -, γ -gliadinas), las segunda como prolaminas pobres en azufre-monómeros donde incluye a ω -gliadina (trigo), ω -secalina (centeno) y c-hordeína (cebada) y la tercera como prolaminas de alto peso molecular .

Las gluteninas forman agregados proteicos unidos por puentes disulfuro y fuerzas no covalentes intermoleculares. Shewry y Halford (2002) expresan que luego de la reducción de los puentes disulfuro, las subunidades de glutenina resultantes poseen una solubilidad en alcohol similar a las gliadinas y pueden ser divididas en dos tipos: las subunidades de alta masa molecular y las subunidades de baja masa molecular.

Polanco (2013) describe la gliadina como la fracción del gluten soluble en alcohol que contiene la mayor parte de los componentes tóxicos. Las moléculas no digeridas de gliadina, como un péptido de una fracción de α -gliadina formado por 33 aminoácidos, son resistentes a la degradación gástrica, pancreática, e intestinal por las proteasas de la membrana del borde en cepillo en el intestino humano y, por tanto, permanecen en el lumen intestinal después de la ingestión del gluten.

Shewry y Halford (2002) se refieren a la gliadina como una proteína de almacenamiento en el trigo, con un alto contenido de prolina y glutamina, muy soluble en alcohol y que se caracterizan específicamente por estar asociadas al incremento de la extensibilidad y viscosidad de las masas de trigo, además se clasifican dependiendo de la movilidad como α , β -, γ -, ω -gliadinas).

Figura 2. Estructura molecular de la gliadina



Nota: Estructura y composición de los granos de Cereales (2011)

Los médicos comenzaron a realizar biopsias de intestino delgado para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad celíaca en la década de 1960, según Márquez (2013), el Dr. J. W. Paulley describe una anomalía de la mucosa del intestino delgado, descubierta al efectuar una biopsia a un paciente celíaco, cambios inflamatorios que han sido confirmados posteriormente en más pacientes de diferentes partes del mundo, considerándose esta técnica la base del diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Dieterich, Ehnis y Bauer (1997) en su artículo “Identificación de la transglutaminasa tisular como el autoantígeno de la enfermedad celíaca”, indican que la transglutaminasa se identificó como el autoantígeno en esta patología, que es conocido como anticuerpo antitransglutaminasa 2 (TG 2): antiendomiso y antireticulina. La prueba de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG) IgA y/o IgG se utiliza como parte de la evaluación de ciertas afecciones autoinmunitarias, sobre todo de la enfermedad celiaca.

Por otra parte según Ludvigsson, Leffler, Bai, et al. (2013), en el artículo “Las definiciones de Oslo para la enfermedad celíaca y términos relacionados” debido a la falta de definiciones para las múltiples condiciones y trastornos relacionados con la enfermedad celíaca, un grupo de trabajo multidisciplinario de 16 médicos de 7 países con experiencia en diagnóstico y tratamiento de esta dolencia, propusieron una serie de definiciones para los términos actualmente en uso en la literatura.

Las conceptualizaciones se basan en revisiones bibliográficas, en una discusión en Oslo en el 14vo Simposio Internacional de enfermedad celiaca en junio de 2011, y en las declaraciones de consenso por encuesta y teleconferencias. Como lo indican Ludvigsson, Leffler, Bai, et al. (2013) a estas se les refiere como las "definiciones de Oslo" y hasta el día de hoy se utilizan como referencia de la enfermedad celíaca.

Sin embargo, debido al incremento en esta población, estudios y nuevas técnicas de diagnóstico, esta terminología se encuentra en constante cambio. Una de las definiciones de enfermedad celíaca más recientes, según Montoro y Domínguez (2013), esta descrita en la guía de Sociedad Europea de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología Pediátrica, (ESPGHAN), publicada en 2012, en ella enfermedad celíaca se define como:

Enfermedad sistémica, mediada por el sistema inmunológico y precipitada por el contacto de la mucosa intestinal con el gluten y otras prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles. El trastorno se caracteriza por una combinación variable de síntomas y signos dependientes de la ingesta de gluten, anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca (antitransglutaminasa-2, anti-endomiso y antipéptidos de la gliadina deamidada), presencia de los halotipos DQ2 o DQ8 del sistema HLA y diversos grados de enteropatía (p.236)

Los autores Matoro y Domínguez (2013) hacen referencia a una clasificación de la enfermedad celíaca, especificando siete formas en las que se presenta y la sintomatología por medio de la cual se pueden diferenciar entre sí, dichos autores toman como referencia las “definiciones de Oslo” publicadas en el año 2011. Estas son:

Enfermedad celíaca clásica

Hace referencia a aquellos pacientes cuya enfermedad presenta características específicas como lo es síndrome de mala absorción, con diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso o retraso en el crecimiento. Este patrón se presenta en edad pediátrica con mayor frecuencia y cursa adicionalmente con pérdida de masa muscular, falta de apetito, anemia, distensión abdominal e irritabilidad, más existe la posibilidad de que esta sintomatología se presente en el adulto.

Enfermedad celíaca no clásica

Aplica para aquellos que presentan síntomas y signos no asociados a un estado de mala absorción. Incluye los síntomas que imitan a los de pacientes con dispepsia: síndrome de intestino irritable (SII), con un cuadro de estreñimiento crónico y aquellos con manifestaciones extra intestinales. En esta clasificación se incluyen los casos de disfunción tiroidea, síntomas neurológicos, depresión, trastornos de la fertilidad y alteraciones esqueléticas o de la piel.

Enfermedad celíaca asintomática

Los pacientes no presenta síntoma alguno que pueda hacer sospechar del diagnóstico, inclusive al retirar el gluten de su dieta no manifiestan mejoría. De acuerdo con el Consenso de Oslo, el término “celíaco silente” coincide y es equivalente al de “asintomático”.

Enfermedad celíaca subclínica

Son aquellos pacientes con un conjunto de síntomas o signos que no se consideran suficientes para poseer una sospecha clínica, y que pasan desapercibidos, en los cuales no se desarrolla una necesidad de realizar una investigación para confirmar o descartar la presencia de la enfermedad.

Enfermedad celíaca sintomática

Se refiere a un paciente con enfermedad celíaca que presenta cualquier síntoma incluido en el espectro de manifestaciones atribuibles a dicha patología, tanto si se trata de síntomas gastrointestinales como extraintestinales.

Enfermedad celíaca latente y enfermedad celíaca potencial

El término “latente”, hace referencia a un paciente que tomando gluten en la dieta, presenta una mucosa intestinal sin daños aparentes al momento de ser evaluado por el médico, pero que anteriormente o posteriormente padeció o desarrollará una lesión intestinal característica de la patología. El término “potencial” hace referencia, según el grupo de Oslo, a un paciente con una mucosa intestinal sin daños aparentes, pero con un mayor riesgo de desarrollar la patología al haberse detectado una serología positiva para la enfermedad celíaca, especialmente si presenta los halotipos DQ2 o DQ8 del sistema HLA.

Enfermedad celíaca refractaria

Aplica para pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca que mantienen síntomas o signos persistentes de mala absorción, por ejemplo diarreas frecuentes, pérdida involuntaria de peso, niveles bajos de hemoglobina o hipoalbuminemia, con persistencia de atrofia vellositaria, a pesar de una dieta estricta sin gluten (DSG) durante más de 12 meses. Incluyen

en este apartado aquellos afectados que presentan síntomas graves y persistentes, independientemente de cumplir estrictamente con una dieta sin gluten.

Epidemiología

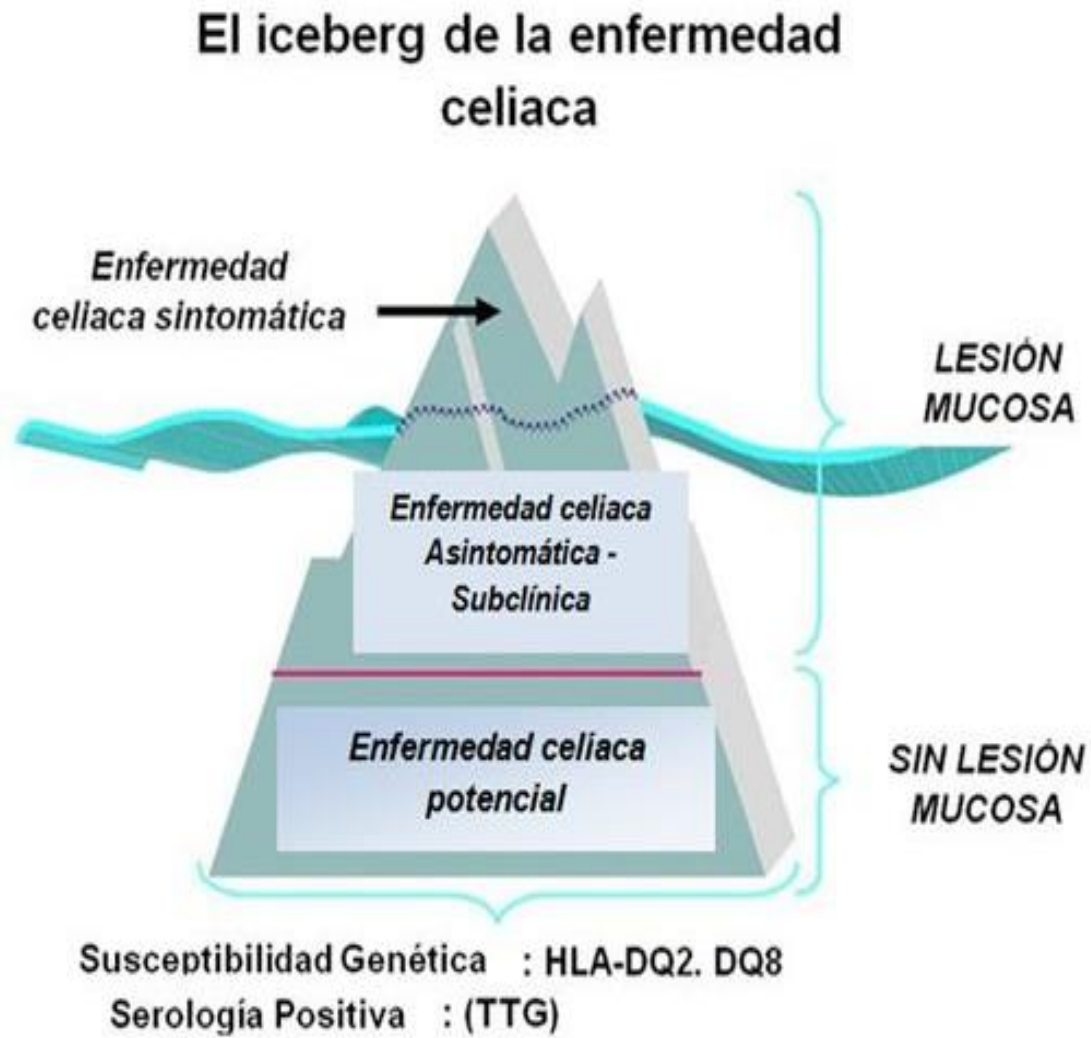
La enfermedad celíaca, contrario a lo que se creía en años anteriores, es muy común. Los estudios más recientes demuestran que un porcentaje creciente de la población mundial la padece, esta prevalencia es significativamente mayor que la conocida hace 20 años. Cuando se refiere a la prevalencia de la enfermedad se indica como el número de casos presentes en una población, en un momento dado.

La prevalencia, según las Guías de la Organización Mundial de gastroenterología en el 2012, fue del 1% al 2% de la población. Rewers (2005) indica que de 100 personas 1 o 2 se ven afectadas por esta patología, esto variando respecto del país de procedencia. En algunos artículos se menciona una similitud en cuanto a la epidemiología y un témpano de hielo, al que se refieren como “témpano de hielo celíaco”.

Lionetti y Catassi (2011), pretenden ilustrar a la población celiaca que ha sido diagnosticada como la parte superior que se encuentra fuera de la línea del agua y la parte inferior que localizada por debajo de la línea como aquella que aún no se ha podido diagnosticar. Es una situación preocupante, puesto que aunque las cifras en los diferentes países es distinta, no deja de ir en aumento.

Catassi, Rättsch, Fabiani, Coppa, Giorgi, Pierdomenico, et (1996) describen que en Europa, específicamente Italia en la década de los noventa, se planteó la nueva era de la enfermedad celíaca, esto por medio de la realización de estudios serológicos llevados a cabo entre los años 1993-1995, donde se efectuó un estudio en 3 pasos: primero se ejecutó la determinación de IgG e IgA-AGA como la prueba de screening, segundo se realizó EMA de clase IgA y determinación total de IgA en AGA positivos y tercero la biopsia de intestino delgado en pacientes EMA positivos y en pacientes con IgA deficientes que manifiesten IgG-AGA positivos.

Figura 3. Témpano celíaco



Nota: (Catassi et al 2014)

La relación entre los casos conocidos (previamente diagnosticados) y los no diagnosticados fue, según Catassi, Rättsch, Fabiani, Coppa, Giorgi, Pierdomenico, et (1996), de 1 en 7, este se puede considerar como un témpano celíaco. En Italia se realizaron más estudios a nivel interno por regiones se identificaron lugares que presentaban índices más altos, como el caso de los sardos, un pueblo que una alta predisposición genética a padecer enfermedades autoinmunes.

Por otra parte, en América se realizaron especulaciones respecto del número de casos que se podrían presentar en este continente, porque los americanos y los europeos comparten su

origen étnico y por esto se plantea un estudio estadounidense que pretendió responder a la incertidumbre de saber si se podía catalogar como una enfermedad con mayor incidencia en el continente Europeo.

Según Hoffnberg, MacKenzie, Barriga, Eisenbarth, Bao, et al (2003) el estudio demostró que solamente en Estados Unidos de Norte América, tomando en cuenta a personas caucásicas, afrodescendientes, hispanos, asiáticos así como otras razas, las cifras superaron las europeas. Catassi, Rättsch, Gandolfi, Pratesi, Fabiani, et al (2009) demuestran cómo la mayoría de los casos se han presentado en África. Por otra parte, los estudios en niños muestran en sus resultados finales que la incidencia de la enfermedad es 10 veces mayor que en Europa.

Figura 4. Tabla de epidemiología de la enfermedad celíaca a nivel mundial

Población	Prevalencia de la enfermedad celíaca
Donantes de sangre	1: 100-1: 300
Población general	
Presentación clásica	1: 3000-1: 5000
Sintomático	1: 400-1: 2000
Detección asintomática identificada	1: 100
Poblaciones de alto riesgo	
Diabetes tipo 1	5-10%
Homocigotos para DRB1 * 0301 / DQB1 * 0201	33%
Enfermedad tiroidea autoinmune	8%
Síndrome de Down	7-16%
Síndrome de Turner	4-6%
Parientes de primer grado de un paciente con enfermedad celíaca	
Poblaciones generales con DRB1 * 0301 / DQB1 * 0201	3.2%

Nota: (Brenes y Herrera, 2013)

Fisiopatología

Según Arranz, Montalvillo y Garro (2013) existen una serie de teorías que brindan una explicación a la fisiopatología de la enfermedad celíaca, la primera gira en torno a una digestión incompleta de la gliadina y la segunda es la teoría inmunológica, esta explica una respuesta inmunológica exacerbada y sistémica frente a determinados antígenos ingeridos.

Teoría patogénica

Carchon, Serrus y Eggermont (1979) describen una teoría metabólica, la cual indica que la enfermedad celíaca es producto de un efecto enzimático que produce una digestión incompleta del gluten, hace referencia específicamente a la fracción soluble en alcohol llamada gliadina que conforma el gluten. Para confirmar dicha proposición se realizaron una serie de estudios en los que se determinó que la mucosa intestinal del intestino delgado, de los pacientes que padecían de enfermedad celíaca sin tratamiento, fue menos eficaz a la hora de degradar la gliadina con pepsina y tripsina, estas pruebas fueron comparadas con la mucosa del intestino delgado de pacientes no celíacos.

Con los resultados obtenidos de dichos estudios los autores Carchon, Serrus y Eggermont (1979) plantean la “hipótesis de la peptidasa perdida” o también llamada “hipótesis metabólica”, la que propone que por la digestión incompleta de la gliadina se desencadenaba una respuesta inmunológica, en ninguno de las indagaciones se encontraron diferencias cualitativas en los péptidos que fueron generados por la mucosa de los pacientes celíacos como los no celíacos, su diferencia se encontraba en la cantidad, ya que en ambos se generaban los mismos péptidos solo que en diferente número.

Por el contrario Bruce, Woodley y Swan (1984) efectúan estudios en los cuales especifican que no se obtuvieron diferencias significativas en los resultados obtenidos, estos indicaron que las enzimas del borde en cepillo de los enterocitos de los pacientes celíacos hidrolizaban PT-gliadina, con la misma efectividad que la de los pacientes no celiacos. Por esta razón la teoría metabólica se ha visto reducida debido a las crecientes hipótesis de

mecanismos inmunológicos y el descubrimiento de los halotipos HLA-DQ2/DQ8 como factor en la predisposición genética.

Teoría inmunológica

Según Mowat (2003) la teoría inmunológica plantea múltiples afirmaciones dentro de la misma, una de ellas propone que hay inmunidad frente a los antígenos de la dieta, expresa que en la enfermedad celíaca existe una pérdida de tolerancia frente al gluten y proteínas similares. La capacidad del sistema inmunológico del tracto digestivo para distinguir entre antígenos de la dieta y microorganismos patógenos se pierde, esto explica por qué estos factores proporcionan un estímulo persistente o invaden tejidos linfoides alejados de la mucosa.

Faria y Weiner (2005) describen la apoptosis, la anergia clonal e inducción de linfocitos T reguladores como mecanismos responsables de la tolerancia oral. La regulación de la respuesta frente a antígenos de la dieta está determinada por la forma en la que los linfocitos T reconocen a estos, el tipo y estado funcional de las células presentadoras de antígeno (CPA), así como a las células dendríticas (CDs).

Según Macdonald y Monteleone (2005) otra posibilidad es que el intestino normal pueda responder con un perfil Th1 (linfocitos T helper 1) dominado por IFN γ , inclusive frente a antígenos de la dieta, que sería el resultado de un balance entre diferentes factores como lo son la integridad del epitelio, el desarrollo de células T y la inmunorregulación. La diferenciación Th1 no asociaría lesión tisular, debido al control de los linfocitos efectores por células presentadoras de antígeno (CPA) inmaduras, que tienen una vida media corta, y a la supresión inducida por células T reguladoras.

Las células dendríticas (CDs) son las principales células presentadoras de antígeno, Bernardo, Al-Hassi, Mann, Tee, Muruganathan y Peake (2011) explican cómo estas células tienen un papel clave en los fenómenos de homeostasis intestinal. La presentación de antígenos por estas células favorece la tolerancia oral al mostrar un descenso de su capacidad estimuladora y de promover la diferenciación de células T reguladoras. Las CDs parecen

tener también un papel importante en la inmunopatogénesis de la enfermedad celíaca, debido a su capacidad de madurar en respuesta a señales de peligro, derivadas de la inmunidad innata y favorecer la inducción de respuestas de la inmunidad adaptativa.

Sun, Hall, Blank, Bouladoux, Oukka y Mora (2007), en su estudio “Las células dendríticas de la lámina propia del intestino delgado promueven la generación de las células Foxp3 Treg a través del ácido retinoico”, describen que las células T reguladoras (Treg) son las principales células homeostáticas del sistema inmunológico, con un papel central en el control de la inflamación local. Estas células realizan su función al bloquear la expansión clonal de los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+, además de inhibir la producción de IL-2. Mediante la producción de citosinas moduladoras como IL-10, las células Treg pueden modular la inflamación local al inhibir las respuestas de los linfocitos T helper 1 (Th1) y la producción de interferón gamma (IFN γ).

El origen de las células inmunológicas que se encuentran en la mucosa duodenal no está claro. Como lo indican Butcher, Williams, Youngman, Rott y Briskin (1999), en condiciones fisiológicas los linfocitos, durante su activación, adquieren propiedades para la recirculación, que depende de la expresión de moléculas de adhesión y receptores para quimiocinas, las cuales dirigen su migración a tejidos y microambientes específicos. El receptor de quimiocinas CCR9 interviene en el reclutamiento de células T efectoras al intestino.

Por el contrario, los autores Ohmori, Fukui, Kiso, Imai, Yoshie, Hasegawa, et al (2005) indican que los ligandos de carbohidrato de selectinas P y E se conocen como antígenos leucocitarios humanos (CLA). Por tanto, en enfermedades donde se conoce la implicación patogénica de una respuesta inmunológica mediada por linfocitos específicos de antígeno, como es el caso de la enfermedad celíaca, se espera que el perfil de marcadores de migración selectiva de las poblaciones celulares circulantes en los pacientes celíacos esté aumentado.

Existe poca información disponible sobre la expresión de estos marcadores en la población en general, así como en los pacientes con enfermedad celíaca. Benjamin, McCarthy, Hedin, Koutsoumpas, Plamondon, (2011) expresan que resultados preliminares en voluntarios adultos sanos sin enfermedades autoinmunes o malignas conocidas, sugieren que las CDs circulantes en sangre son doble positivas para los marcadores de migración a

intestino y piel, mientras que los monocitos circulantes expresan preferentemente marcadores de intesto, los linfocitos T lo hacen en intestino o de piel.

Brandtzaeg (2006) comenta que tradicionalmente se consideraba que lo ocurrido en la lámina propia en la respuesta mediada por linfocitos T CD4+, con restricción HLA-DQ2/8, y liberación de IFN γ , es fundamental en el desarrollo de la enteropatía. Actualmente se ha observado que la inmunidad innata, que actúa en el compartimento intraepitelial, es también determinante en la respuesta inmunológica frente al gluten.

Según Brandtzaeg (2006) el modelo inmunopatogénico más aceptado establece que el gluten tiene una consecuencia doble mediada por la inmunidad innata, por el efecto tóxico directo del gluten sobre el epitelio y la inmunidad adaptativa que se da través de los linfocitos T CD4+, de la lámina propia o tejido subyacente. El modelo integra varios elementos que son necesarios en la mucosa del intestino delgado, como la presencia de péptidos de gluten, el efecto de alguno de estos sobre el epitelio, la actividad de la enzima TG2, la presencia de CPA que expresa moléculas HLA-DQ y de linfocitos T CD4+ reactivos al gluten.

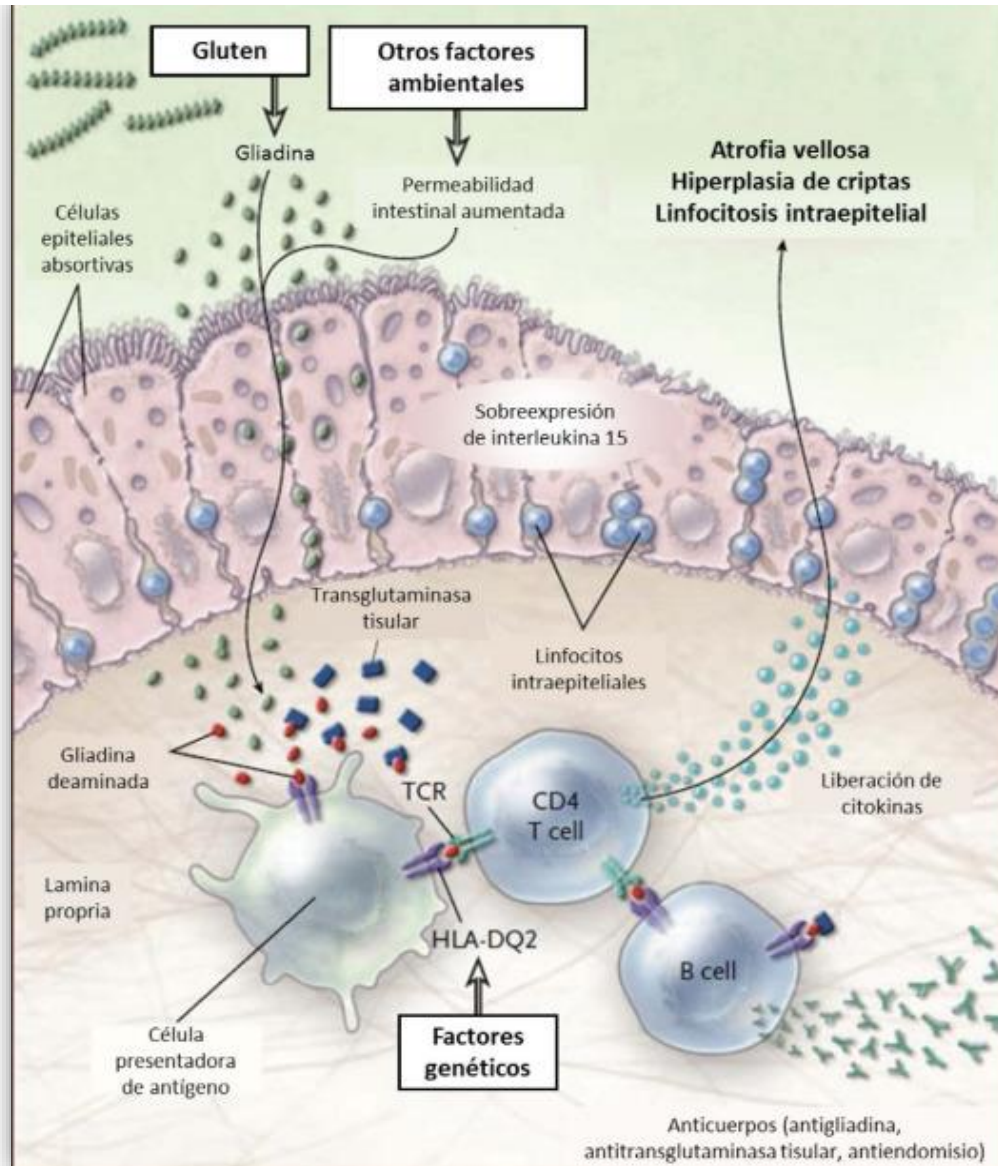
Estas respuestas inmunológicas, innata y adaptativa, según Sturgess, Ellis y Ciclitra (2001), desencadenan distintos mecanismos de lesión, con citotoxicidad epitelial y reestructuración de la matriz extracelular. El gluten de trigo contiene dos familias de proteínas: gliadinas y gluteninas, que son insolubles en alcohol, con fragmentos que pueden causar lesiones en los enfermos celíacos, y que se encuentran también en las proteínas del centeno (secalinas), la cebada (hordeinas), y la vena (aveninas).

Las proteínas de la gliadina pueden subdividirse en α -, γ - y ω -gliadinas, todas estas reciben el nombre de prolaminas, por compartir una secuencia de aminoácidos similar y un alto contenido de los aminoácidos hidrofóbicos glutamina y prolina. Los péptidos tóxicos producen daño intestinal, como se nota en biopsias de duodeno o después de ser administrados sobre el intestino proximal o distal. (Sturgess, Ellis y Ciclitra, 2001)

El funcionamiento del sistema inmune se divide en inmunidad innata e inmunidad adaptativa. La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa inmunológica y se caracteriza por poseer mecanismos efectores: como fagocitos, complementos y péptidos antimicrobianos, que se activan en forma rápida frente a la presencia de un antígeno. Por su

parte, la inmunidad adaptativa gira alrededor de los linfocitos T y B, que poseen receptores altamente específicos y variados, que se unen a los antígenos y disparan la activación y proliferación celular en un proceso conocido como expansión clonal.

Figura 5. Esquema de la Fisiopatología de la enfermedad celíaca



Nota: (Sebastián, 2010)

Síntomas y signos

Según las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología (2013), dentro de la sintomatología definida para la enfermedad celíaca podemos identificar indicios clave como lo son:

Figura 6. Manifestaciones clínicas según la edad de presentación

Niños	Adolescentes	Adultos
Síntomas		
Diarrea Anorexia Vómitos Dolor abdominal Irritabilidad Apatía Introversión Tristeza	Frecuentemente asintomáticos Dolor abdominal Cefalea Artralgias Menarquia retrasada Irregularidades menstruales Estreñimiento Hábito intestinal irregular	Dispepsia Diarrea crónica Dolor abdominal Síndrome de intestino irritable Dolores óseos y articulares Infertilidad, abortos recurrentes Parestesias, tetania Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia
Signos		
Malnutrición Distensión abdominal Hipotrofia muscular Retraso póndero-estatural Anemia ferropénica	Aftas orales Hipoplasia del esmalte Distensión abdominal Debilidad muscular Talla baja Artritis, osteopenia Queratosis folicular Anemia por déficit de hierro	Malnutrición con o sin pérdida de peso Edemas periféricos Talla baja Neuropatía periférica Miopatía proximal Anemia ferropénica Hipertransaminemia Hipoesplenismo

Nota: (Bai et al, 2013)

Si la enfermedad evoluciona sin tratamiento pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con presencia de hemorragias cutáneas o digestivas (por defecto de síntesis de vitamina K y otros factores dependientes a nivel intestinal) y edemas por hipoalbuminemia. Puede producirse también una gran distensión abdominal por marcada hipopotasemia y malnutrición extrema. Al estado de crisis celíaca puede llegarse si no se realizan un diagnóstico y tratamiento adecuados. (Polanco, 2013)

Polanco (2013) describe una serie de síntomas los cuales se deben a los distintos patrones de presentación de la enfermedad, incluyendo las formas atípicas, paucisintomáticas o monosintomática:

Formas clásicas: La sintomatología clásica incluye diarrea crónica, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas, completan el aspecto característico de estos enfermos y permite sospechar el diagnóstico con facilidad. (p.223)

Formas no clásicas: Las manifestaciones digestivas pueden estar ausentes u ocupar un segundo plano. A veces su presentación en niños mayores es en forma de estreñimiento, asociado o no a dolor abdominal de tipo cólico, distensión abdominal o aparición brusca de edemas, generalmente coincidiendo con algún factor precipitante (infección, cirugía, etc.). El retraso de talla o de la pubertad pueden también ser datos evocadores. Otra forma aislada de presentación es una anemia ferropénica, debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. (p.223)

Formas subclínicas: La enfermedad puede cursar durante varios años de modo asintomático, aún con tasas elevadas de anticuerpos específicos, HLA compatible y enteropatía, como se ha comprobado en familiares de primer grado de pacientes celíacos. (p.223)

Formas potenciales: El término enfermedad celíaca potencial debe reservarse para aquellos individuos que, consumiendo gluten, con o sin síntomas, tienen una biopsia yeyunal normal, o sólo con aumento de linfocitos intraepiteliales, pero con serología positiva para enfermedad celíaca. En su evolución podrían presentar atrofia de vellosidades intestinales, con normalización anatómica tras la retirada del gluten de la dieta y reaparición de la lesión al reintroducirlo. (p.223)

En la Guía Clínica Búsqueda, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca, Minsal (2015) se hace referencia a la diferente terminología con la que se suele confundir la enfermedad celiaca y su sintomatología, especificando la diferencia entre cada uno de los términos. Primeramente se especifica la alergia al trigo y la diferenciación con la sensibilidad al gluten no celiaco.

Según Guía Clínica Búsqueda, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca, Minsal (2015), la alergia al trigo se expresa como una reacción adversa, la cual es activada por la proteína que contiene y mediada inmunológicamente. El alérgeno puede entrar en contacto con el individuo por vía cutánea, digestiva o respiratoria. En la alergia al trigo el mecanismo subyacente es de tipo IgE y no se presenta fenómeno de autoinmunidad, se pueden manifestar síntomas respiratorios, gastrointestinales y cutáneos.

Este diagnóstico se ve acompañado y reforzado por el cuadro clínico, existe una reacción rápida al contacto con el trigo, el que se ve asociado a la prueba cutánea de la IgE el cual es positivo, como lo indica la Guía Clínica Búsqueda, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca, Minsal (2015), esta patología necesita un tratamiento y una dieta estricta libre de alimentos que contengan trigo.

Por otra parte la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC), según la Guía Clínica Búsqueda, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca, Minsal (2015), es un término que se utiliza para referirse a las reacciones adversas frente a la ingesta de gluten, en la que no se puede demostrar una reacción autoinmune o alérgica ante el contacto con el alérgeno. Los pacientes presentan en ocasiones cuadros clínicos digestivos similares al de la enfermedad celíaca, pero sus marcadores serológicos son negativos, exceptuando la IgG antigliadina, que en algunos casos puede ser positivo así como las biopsias de duodeno pueden ser normales.

La Intolerancia al gluten según Peña y Rodrigo (2013) es un término sin ninguna especificidad, que puede conducir a confusión y contradicciones. A la luz del conocimiento actual no puede ser sinónimo de enfermedad celíaca y, por otra parte, los síntomas que a menudo se atribuyen al gluten podrían ser la consecuencia de otros componentes del trigo, por lo que hoy esta expresión resulta inapropiada y no goza de consenso.

Sin embargo Peña y Rodrigo (2013) en el capítulo 1 del libro Enfermedad celíaca y sensibilidad no celiaca, realizan una clasificación de la sintomatología no solo de la patología como tal, sino que los autores añaden sintomatología de otras condiciones relacionadas con la ingesta de gluten, las cuales pueden ayudar a los médicos con la implementación de diagnóstico diferencial.

Son tres formas principales: la alergia al trigo, que es la menos frecuente; la forma autoinmune que incluye la enfermedad celíaca, la dermatitis herpetiformis y la ataxia por gluten, y la sensibilidad al gluten que es la más frecuente. La sintomatología de cada una se presenta a continuación:

Figura 7. Diferencias clínicas y pato fisiológicas de la enfermedad celíaca, alergia al gluten, sensibilidad al gluten no- celiaca e intolerancia al gluten.

Enfermedad Celíaca	Alergia	Sensibilidad	Intolerancia
Síntomas intestinales y extraintestinales presente días, semanas o años después de la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales presente minutos u horas después de la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales presente horas o días, después de la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales presente horas o día, después de la ingestión de gluten
No hay correlación directa con la cantidad pero la enteropatía está presente. Reversibilidad puede ocurrir pero no se conocen los mecanismos	Pequeñas cantidades provocan síntomas. Eosinófilos en lámina propia. Anafilaxia al trigo y después del ejercicio puede ocurrir. En teoría la desensibilización es posible	Respuesta variable a diferentes cantidades de gluten. Aumento de linfocitos intraepiteliales, Aumento de basófilos en lámina propia	La cantidad de gluten en gramos determina la intensidad y puede ser reversible. No hay enteropatía de ninguna clase
Anti-Endomisio, anti-tTG, anti-gluten deamidado	Anti-IgE frente a componentes del trigo incluyendo omega-5 gliadina y cebada gamma3 hordeína	Anti-IgG-AGA	Negativo
HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8	No se conoce	No hay asociación	No hay asociación
Inmunidad innata y adquirida activada	Alergia Anafilaxia	Inmunidad innata	No existen mecanismos inmunológicos
A menudo enfermedades asociadas y autoinmunes	Enfermedades alérgicas	A menudo sensibilidad a otros alimentos	No se conocen

Nota: (Brenes y Herrera, 2013)

Los pacientes celíacos poseen más complicaciones relacionadas a su padecimiento además de la sintomatología anteriormente mencionada, estos presentan problemas a nivel psicológico, así como una serie de patologías autoinmunes relacionadas con la enfermedad, las cuales se ven exacerbadas por la duración de la exposición al gluten (tiempo durante el cual estos pacientes se han encontrado expuestos a esta sustancia a través de los años), lo que hace a la edad un factor de riesgo por considerar.

Las patologías autoinmunes asociadas a su enfermedad se expresan con mayor frecuencia en los adultos, por esto es de suma importancia la pronta detección y la implementación de una dieta libre de gluten, ya que esto beneficiaría a los pacientes.

Figura 8. Patologías autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca

Diabetes mellitus tipo 1
Tiroiditis autoinmune
Miocardopatía idiopática dilatada
Miocarditis autoinmune
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Hepatitis autoinmune
Colangitis autoinmune
Psoriasis
Artritis idiopática juvenil
Cirrosis biliar primaria
Deficiencia de inmunoglobulina A
Enfermedad de Adisson
Nefropatía por inmunoglobulina A
Alopecia areata
Atopia
Enfermedad inflamatoria intestinal
Vasculitis sistémica y cutánea
Polimiositis
Anomalías neurológicas

Nota: (Sebastián, 2010)

Diagnóstico

Existen múltiples formas para realizar el diagnóstico de los enfermos celíacos, unas de ellas son los marcadores serológicos que son fundamentales en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, pudiéndose aplicar y detectar a cualquier edad. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA son los marcadores recomendados para la detección serológica de la enfermedad y se deben determinar en pacientes con sospecha clínica, en grupos de riesgo y en pacientes con enfermedades asociadas a ella. Además se debe de realizar una valoración conjunta de la serología, los síntomas clínicos, los estudios en biopsia intestinal, los factores de riesgo y la predisposición genética.

El año 1970, de acuerdo con Meeuwisse, la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) publica los primeros criterios diagnósticos que implican la realización de un mínimo de tres biopsias intestinales: al inicio, después de la retirada del gluten y tras su reintroducción, como prueba de provocación. Savilahty, Viander, Perkkio, Vainio, Kalimo y Reunala(1983) indican que los anticuerpos anti-gliadina de clase IgA (AAG-IgA) se describen a principios de los años 80.

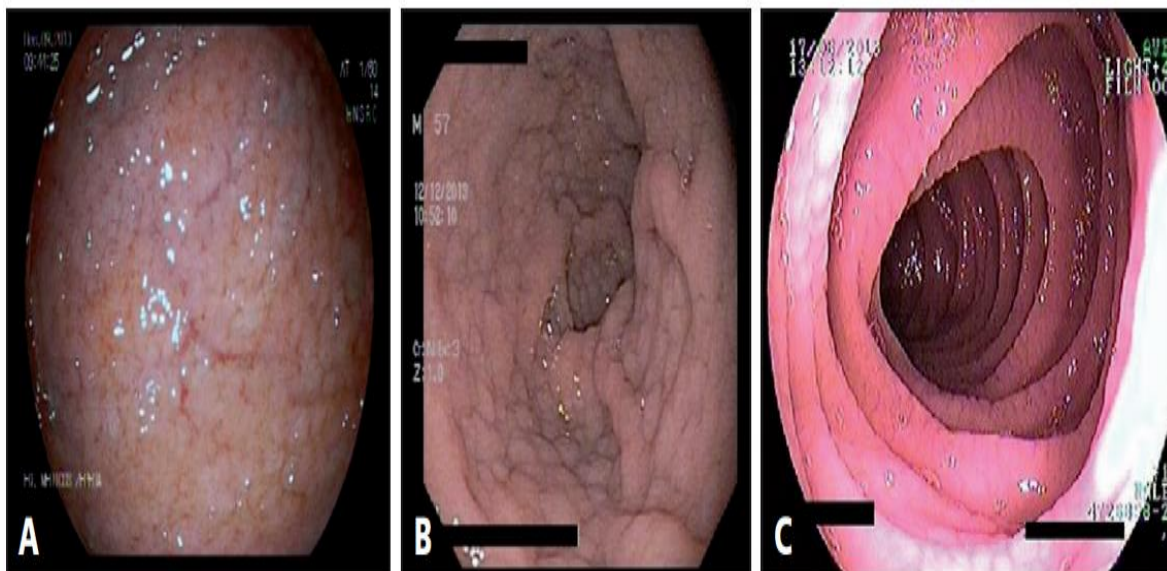
Todos estos anticuerpos se basan en la inmunoglobulina A (IgA) o inmunoglobulina G (IgG). Específicamente, las pruebas basadas en IgG son útiles para la detección de la enfermedad celíaca en pacientes seleccionados con deficiencia de IgA. Según Chorzelski, Beutner, Sulej, et al (1984), los anticuerpos IgA EMA se unen al endomisio, produciendo un patrón de tinción característico que puede visualizarse con inmunofluorescencia indirecta.

Según Dieterich, Ehnis, Bauer, Donner, Volta, Riecken, (1997), la transglutaminasa tisular (TG2) es el autoantígeno reconocido por los AEm. La TG2 es una proteína enzimática que modifica los péptidos no digeribles del gluten de la dieta en la lámina propia intestinal, de forma que son reconocidos por la molécula HLA-DQ2 y presentados a la célula T CD4+, activando una respuesta infamatoria y humoral, con la producción de autoanticuerpos específicos en pacientes con enfermedad celíaca.

Schwartz, Kahlenberg, Sack, Richter, Stern, Conrad, Zimmer y Mothes, (2004) comentan que los anticuerpos anti-péptido deamidado de gliadina (APDG-IgA) se crean usando como antígeno péptidos de gliadina modificados, que emulan los péptidos de gluten de la lámina propia intestinal. Según Levis y Scott (2010) un metanálisis que incluye 11 estudios, demuestran la mayor eficiencia diagnóstica y mayor poder discriminatorio de los ATGT-IgA respecto a los APDG-IgA.

La endoscopia representa una técnica importante en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. En primer lugar, es actualmente un método ampliamente utilizado para la biopsia duodenal. Por otra parte, ciertos cambios en la mucosa duodenal deben advertir al médico sobre una posible enfermedad celíaca. Esto sería relevante, ya que es bien sabido que la mayoría de las personas con esta enfermedad no se diagnostican.

Figura 9. Imagen endoscópica de la enfermedad celíaca, fotografías del duodeno



Nota: Enfermedad celíaca. (2016)

Como podemos observar en la imagen del recuadro A la pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues, nodularidad, fisuras y prominencia de la submucosa es más que evidente, en el recuadro B se puede observar el aspecto anormal de la mucosa y por último, el recuadro C corresponde al de un paciente que ha sido tratado de forma correcta con una dieta libre de gluten.

Oberhuber, Granditsch y Vogelsang (1999) para clasificar los cambios morfológicos secundarios a la enteropatía por sensibilidad al gluten toman la escala diseñada por Marsh en 1992, la cual Oberhauer la modifica en 1999. Este sistema integró la fisiopatología de la enfermedad celíaca con las alteraciones histológicas, graduando la presencia de las alteraciones inmunológicas en conjunto con los cambios arquitecturales de la mucosa. Corazza y Villanaci (2005) propusieron una clasificación simplificada con el fin de reducir la posibilidad de desacuerdo al evaluar las biopsias de enfermedad celíaca. La propuesta planteada fue reducir las cinco categorías originales de la clasificación Marsh-Oberhauer a tres.

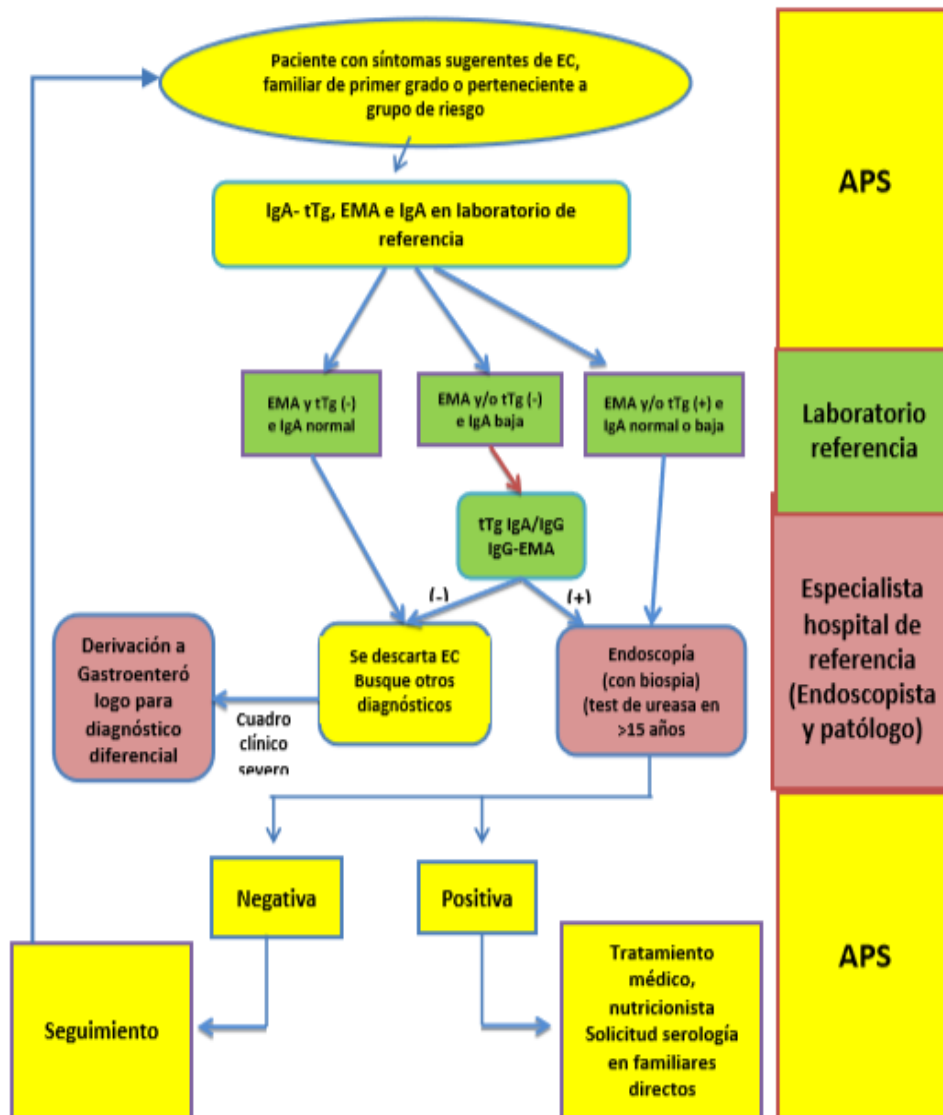
Figura 10. Comparación de las clasificaciones histopatológicas de los cambios de la mucosa asociados con la enfermedad celíaca.

Clasificación Marsh-Oberhuber		Clasificación Corazza-Villanacci	
Tipo 1	Vellosidad y arquitectura de cripta normal con ≥ 30 LIEs/100 enterocitos	Grado A	Sin atrofia, con arquitectura vellositaria normal con o sin hiperplasia críptica y ≥ 25 LIEs/100 enterocitos
Tipo 2	Arquitectura de vellosidad normal, hiperplasia de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos		
Tipo 3a	Atrofia parcial de vellosidad con proporción de cripta/vellosidad $< 3:1$ o $2:1$, hiperplasia de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos	Grado B1	Atrófica con proporción vellosidad/cripta $< 3:1$, $2:1$ o $1:1$, vellosidad todavía detectable y ≥ 25 LIEs/100 enterocitos
Tipo 3b	Atrofia de vellosidad subtotal con proporción vellosidad/cripta $< 1:1$, hiperplasia de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos		
Tipo 3c	Total atrofia de vellosidad (mucosa plana) con hiperplasia marcada de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos	Grado B2	Mucosa atrófica y completamente plana, vellosidades no son observables y ≥ 25 LIEs/100 enterocitos
Tipo 4	Lesión atrófica hipoplásica (mucosa plana) con sólo unas pocas criptas y conteo de LIEs cercano a lo normal	Eliminada	

Nota: (Brenes y Herrera, 2013)

Corazza y Villanaci (2005) explican que esto incluye simplemente 2 categorías: 1) Grado A, que comprende la lesión sin atrofa. 2) Grado B, que incluye la lesión atrófica. Las lesiones grado B se subdividieron posteriormente en dos subtpos: B1 y B2, dependientes de la presencia o ausencia de vellosidades.

Figura 11. Esquema diagnóstico



Nota: Guía clínica , Búsqueda Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca (2015)

Tratamiento

Esta patología no posee un tratamiento farmacológico, lo único eficaz contra la enfermedad celíaca es una dieta estricta sin gluten durante toda la vida. De acuerdo con Case (2005), con la dieta libre de gluten se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las dos semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento.

Case (2005) especifica en la revista *Gastroenterology* cómo la supresión de la dieta de todos los productos que contienen gluten, en los que se incluyen las harinas de cebada, centeno, trigo, así como sus derivados llevan a una mejoría de estos pacientes. Tras la exclusión del gluten de la dieta, la recuperación histológica completa no se produce de forma inmediata; en adultos, como se ha descrito, puede incluso tardar más de 2 años, y en niños no se produce antes del año del inicio del tratamiento dietético. Por ello, puede ser necesario excluir temporalmente la lactosa de la dieta, hasta la recuperación de las enzimas de la pared intestinal, especialmente de la lactasa.

Figura 12. Cereales, harinas y almidones no permitidos a los pacientes celíacos

- Cebada
- Salvado
- Bulgur (trigo partido)
- Cuscús
- Harina Durum
- Einkorn*
- Emmer*
- Farro*
- Gluten, harina con gluten
- Harina de Graham
- Kamut*
- Malta, extracto de malta, sabor a malta, jarabe de malta
- Avena, salvado de avena, jarabe de avena #
- Centeno
- Semolina (harina durum)*
- Harina de escanda
- Triticale (híbrido mezcla de trigo y centeno)
- Germen de trigo, almidón de trigo, salvado de trigo
- Cualquier artículo en cuyo nombre se incluya el trigo

Nota: (Bai et al, 2012)

Enfermedad celíaca en Costa Rica

En nuestro país la población no se encuentra exenta de esta patología, según un estudio realizado en el Hospital CIMA y en clínicas de endoscopia privadas entre los años 2006 al 2012. Los autores Brenes-Pino y Herrera (2013) explican la importancia de realizar una correcta biopsia intestinal. En Costa Rica se llevó a cabo un estudio con un número inicial de pacientes (643) con duodenitis linfocítica, a los cuales se les aplicó la biopsia correspondiente, donde se indican datos como, nombre, género y edad.

Según los autores Brenes-Pino y Herrera (2013) las biopsias fueron analizadas bajo los criterios de la clasificación de Corazza- Villanizzi, anteriormente mencionados, esto para definir los grados de atrofia que pudiesen presentar los pacientes. Conforme el estudio avanzó los examinadores notaron que los resultados serológicos de ant-transglutaminasa no eran concluyentes, ya que en su mayoría arrojaron resultados negativos, por lo cual se debieron descartar la mayoría de las muestras y trabajar únicamente con el 15%, que poseían algún grado de atrofia.

Sólo se incluyeron aquellos pacientes con duodenitis linfocítica con atrofia, comprendiendo a Corazza-Villanizzi B1 y B2 y que respondieron al tratamiento con dieta sin gluten, los cuales fueron un total de 258, de ellos, según Brenes-Pino y Herrera (2013), corresponden a 108 del sexo masculino y 150 del sexo femenino. La edad promedio fue de 48.3 años, con un rango entre los 16 y 90. Adicionalmente, a 36 pacientes se les realizaron estudios de HLA-DQ2 y HLA-DQ8, los cuales demostraron positividad en 11 casos de HLA-DQ2, 7 de HLA-DQ8 y 3 de HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Quince fueron negativos, pero mostraron duodenitis linfocítica y deben estudiarse más a fondo,

El estudio concluye en la necesidad de abordar estos individuos de una forma integral, con un adecuado equipo multidisciplinario, el cual posea un entrenamiento idóneo para realizar las pruebas correspondientes de la mejor manera posible. Así mismo se detalla la importancia de realizar una biopsia intestinal para complementar el diagnóstico, así como las pruebas serológicas que son fundamentales para determinar el correcto abordaje de cada paciente, ya que estos presentan múltiples patrones y sintomatología.

Finalmente se debe aclarar que en Latinoamérica no se conocen las características, y es necesario estudiar otros halotipos que se puedan relacionar con la enfermedad. (Brenes-Pino y Herrera, 2013)

El enfermo celíaco no solo presenta la sintomatología anteriormente descrita, sino también posee una alta predisposición a desarrollar un sinnúmero de patologías asociadas a la enfermedad, si esta no es tratada a tiempo. Esto hace que esta población recurra a los diferentes centros de atención, a médicos particulares y a la compra de medicamentos, tanto de venta libre como bajo receta médica, lo normal en situaciones de enfermedad o malestar.

Como se comentó anteriormente el único tratamiento efectivo es el apego estricto a una dieta sin gluten, aunque la adherencia es compleja, por presencia de pequeñas cantidades llamadas “trazas”, las que no solo se encuentran presentes en los alimentos, sino también en los medicamentos, los que contienen almidón en su fórmula, creando lesiones en las vellosidades descritas.

Uno de los grupos farmacológicos de mayor venta en Costa Rica según el IMS (*interantional marketing services*) es el de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, los que son de venta libre y además de uso popular para los diferentes padecimientos relacionados a inflamación y dolor, ya sea crónico o agudo y que ayudan a disminuir la fiebre.

Analgésicos Antinflamatorios no Esteroideos (AINES)

Historia

Históricamente se habla sobre la aparición del ácido acetilsalicílico. Grosser, Smyth y FitzGerald(2011), comentan la forma en que se utilizaba la corteza y las hojas de sauce para disminuir la fiebre, este descubrimiento se le atribuye a Hipócrates, no fue documentado hasta tiempo después, la primera documentación fue descrita por el reverendo Edmond Stone en 1763.

Stone en una carta dirigida al presidente de la Royal Society, notificaba que la gente de la región curaba la fiebre y aliviaba el dolor con la corteza del *S. alba*, árbol muy común en lugares pantanosos. Grosser, Smyth y Fitzgerald (2011) indican que por esto se creyó que curaba el paludismo, información que se descartó posteriormente, la carta produjo una investigación en Europa e Inglaterra, llevando al descubrimiento de la aspirina.

Muchas de las propiedades atribuidas al sauce se encontraron también en la planta denominada reina de los prados, cuyo nombre científico es *filepéndula ulmaria* de donde proviene el nombre de aspirina. Según Grosser, Smyth y FitzGerald (2011) en 1828, Johann Buchner, químico farmacéutico del Instituto Farmacológico de Munich, aisló una pequeña cantidad de un glucósido: la “salicina”.

Según Grosser, Smyth y FitzGerald (2011) describen que un año después, H. Leroux, farmacéutico francés, mejoró el método de extracción, obteniendo un rendimiento mayor. En 1833, E. Merck obtuvo la salicina pura, lo que permitió a Gay-Lussac demostrar que no se trataba de un alcaloide.

Sanjurjo (1996) describe que el químico sueco Karl Jacob Löwig en 1835 extrajo de una planta (*Spiraeularia*), un aceite soluble en éter del cual cristalizó un ácido que denominó “Spirsäure”, el cual resultó ser igual al ácido salicílico, según demostró Dumas posteriormente.

En 1838, Raffaele Piria aisló otro compuesto que denominó ácido salicílico. En 1843, A. Cahours, farmacólogo de Gales, demostró que el aceite de wintergreen utilizado para aliviar dolores, contenía el éter metílico del ácido salicílico. En 1853 Charles Gerhardt, químico francés, fue el primero en sintetizar la aspirina a partir del ácido salicílico.

Como lo indica Sanjurjo (1996), en 1860 Kolbe y Lautermann sintetizaron el ácido salicílico. Félix Hoffmann, químico de la casa Bayer tenía un padre que padecía artritis, pero no toleraba los salicilatos ya que le provocaban irritación gastrointestinal. Esta circunstancia lo instó a buscar otros compuestos menos ácidos, llegando así a sintetizar el ácido acetil salicílico en 1898, que fue llamado Aspirina por la casa Bayer, por la “A” (de acetilo) y “spirin”, del alemán spirsäure.

Hoffman estudió los trabajos del químico francés Gerhardt, quien había acetilado el ácido salicílico en 1853, al parecer disminuyendo sus efectos secundarios, pero sin producir una mejoría en su eficacia y, por tanto, abandonó el proyecto. Según Grosser, Smyth y Fitzgerald (2011), Hoffman reanudó la búsqueda y Bayer comenzó a someter a prueba el ácido acetilsalicílico (ASA) en animales. en el año 1899. Esta fue la primera vez que se probaba un fármaco en animales en un contexto industrial. Poco después procedió a realizar estudios en seres humanos y a la comercialización del ácido acetilsalicílico (Aspirina).

Sanjurjo (1996) comenta que ASA se usó en sus inicios como antiinflamatorio, antipirético, analgésico y fue muy utilizado para múltiples patologías como fiebre reumática, artritis, artritis reumatoide y gota. Lawrence Craven fue el primero en recurrir a la aspirina para evitar la formación de coágulos en enfermedades como trombosis cerebral e infartos al miocardio, debido a que ayuda a prevenir la acumulación de plaquetas, esto fue en 1950.

El año 1961, el profesor inglés Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en cobayo, esto según Oscanoa y Lizaraso (2015). Adicionalmente John Vane identifica el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico en 1976 y lo describe como una inhibición de la producción de prostaglandinas mediante el bloqueo de la enzima prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa (COX), este hallazgo lo hizo ganador del Premio Nobel en 1982.

Oscanoa Y Lizaraso (2015), describen que entre 1989 y 1992 se llevó a cabo la investigación que condujo al descubrimiento de las dos isoformas de la ciclooxigenasa: la COX-1 y la COX-2, enzimas con alrededor de 600 aminoácidos cada una. Ahora se sabe que la COX-1 y la COX-2 difieren en un solo aminoácido, aunque los sitios activos de las enzimas son idénticos. De esta forma se continuaron los estudios y se fueron desarrollando analgésicos antiinflamatorios con mayor especificidad hacia la COX-2

En 1999 se lanza al mercado Celecoxib y rofecoxib ambos inhibidores selectivos de la COX-2 y conocidos como “coxibs”, su promoción y éxito en el mercado se basó en su menor gastrolesividad comparado con otros AINEs tradicionales, pero según Oscanoa y Lizaraso (2015), el éxito no duró demasiado, ya que en el 2001 se demuestra que estos medicamentos podían alterar el balance natural entre la actividad protrombotica del tromboxanoA2 (TxA2)

y la actividad antitrombótica de la prostaciclina (PGI₂), además desencadenar eventos tromboticos cardiovasculares.

Seguidamente en el año 2004 rofecoxib es retirado del mercado mundial seguido por el valdecoxib en 2005, ambos por su cardiotoxicidad, finalmente es descartado en el 2007 el lumiracoxib por la FDA, por sus efectos Hepatotóxicos en los pacientes. Oscanoa y Lizaraso (2015), indican que en el mercado solo se mantiene actualmente el celecoxib bajo advertencia médica con relación a sus efectos cardiovasculares. Asimismo es desechado en el 2007 el lumiracoxib por la FDA, debido a sus efectos Hepatotóxicos en los pacientes

García y Gómez (2000), en su artículo “Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2” definen a las ciclooxigenasa de la siguiente manera: “La ciclooxigenasa (COX) es la enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico.” Así mismo desarrollan el concepto que abarca a las ciclooxigenasa 1 y 2.

La Ciclooxigenasa-1 (COX-1), según García y Gómez (2000), es la encargada de desempeñar un papel importante en la síntesis de prostanoïdes, los cuales se encargan de regular funciones protectoras gastrointestinales así como de la función plaquetaria, homeostasis vascular.

En cuanto a su estructura posee un dominio que se une a las membranas y está conformado por cuatro hélices, que le permiten al ácido araquidónico pasar de la membrana al lugar que posee la actividad enzimática, aquí en este sitio existen dos espacios activos, el que cataliza la ciclooxigenación y el que se encarga de la peroxidación.

Sobre la Ciclooxigenasa-2 (COX-2), García y Gómez (2000), comentan que esta no se encuentra presente en las células, pero posee una rápida aparición seguida de una exposición a las mismas por diferentes agentes, como lipopolisacáridos o citosinas pro inflamatorias, además esta se encarga de la regulación de los prostanoïdes que participan en procesos inflamatorios patológicos y fisiológicos.

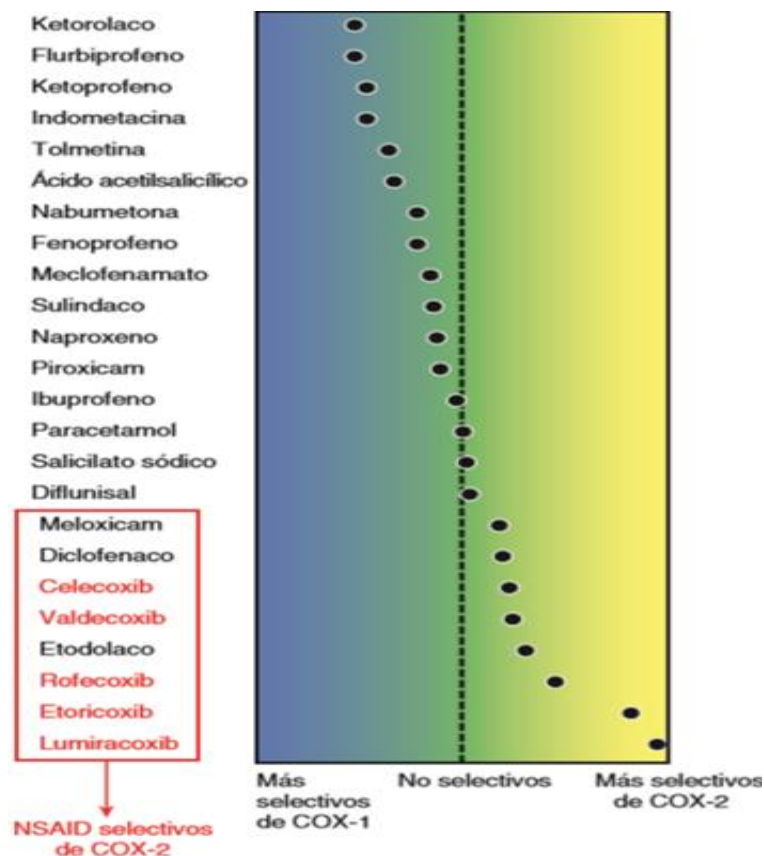
García y Gómez (2000), indican que además, como mecanismo de acción, se encarga de la inhibición de las prostaglandinas, adicionalmente se encarga del acoplamiento o la interferencia con las funciones de otras proteínas, esta presenta un canal más amplio que el

de la COX-1 que le permiten el acceso a AINE de mayor tamaño que no penetrarían en el canal del COX-1.

Clasificación

Según Grosser, Smyth y Fitzgerald (2011), los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos se pueden clasificar mediante varios factores, uno de ellos es por su selectividad para la isoforma COX, esto surge a partir del descubrimiento de la ciclooxigenas-2 y los cataloga en COX-2 selectivos y los que inhiben ambas, tanto la COX-1 como la COX-2 o no específicos.

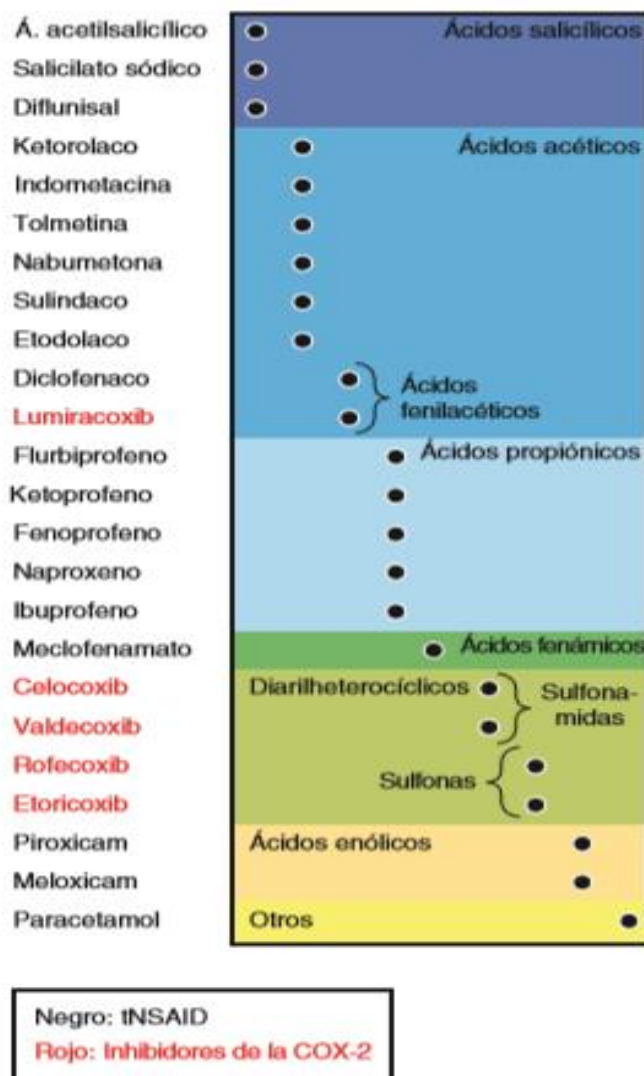
Figura 13. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideo, según su selectividad para la isoforma COX



Nota: (Hilal-Dandan y Brunton. 2011)

La clasificación de los AINES también se puede realizar con base en sus características químicas, como lo indican Grosser, Smyth y Fitzgerald (2011), se agrupan según el ácido del cual derivan, por lo consiguiente tienden a compartir efectos adversos indeseados, así como su acción terapéutica.

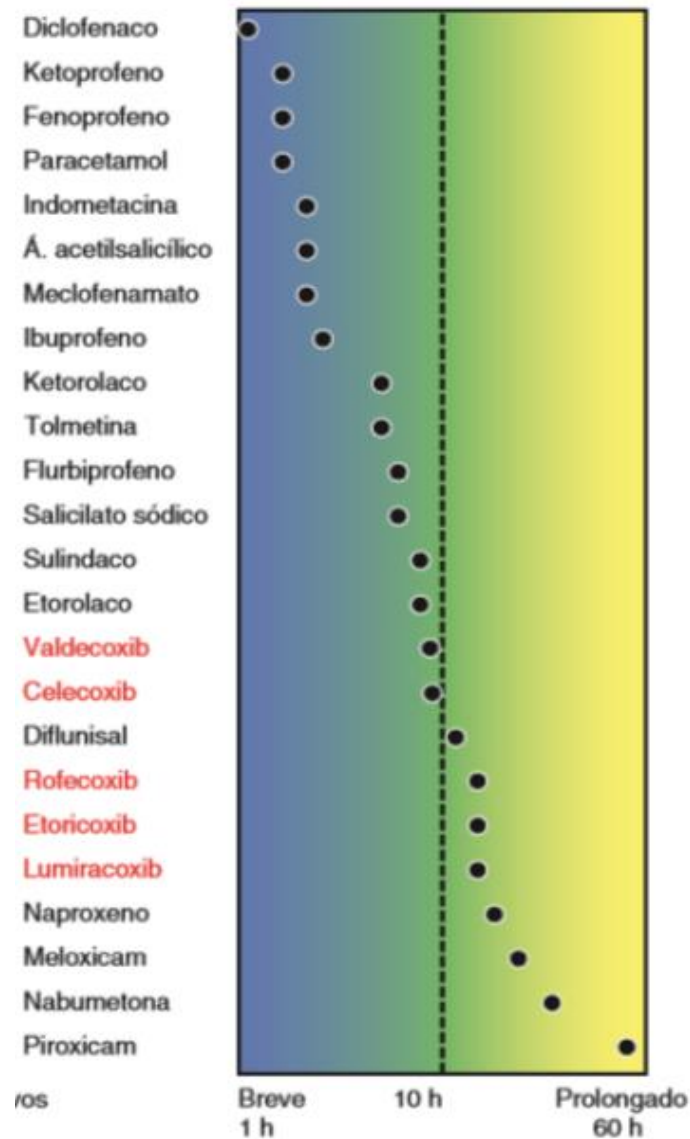
Figura 14. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según su similitud química.



Nota: (Hilal-Dandan, y Brunton, 2011)

Finalmente, existe una tercera forma de clasificar los AINES descrita por Grosser, Smyth y Fitzgerald (2011), esta toma en cuenta la semivida en una escala logarítmica en a, que se clasifica desde los que poseen una semivida menor, en este caso 6 horas, hasta los que poseen una semivida mayor de hasta 60 h.

Figura 15. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según su semivida..



Nota: (Hilal-Dandan. y Brunton. 2011)

Mecanismo de acción

En el artículo “Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas” los autores Perea, López, Osa y Reyes (2016), describen el mecanismo de acción de los AINES de la siguiente manera:

Las actividades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas de los AINEs están mediadas por su inhibición de la síntesis de prostanoideos. Estos se sintetizan a partir del ácido araquidónico, un componente graso presente en las membranas celulares como un éster fosfolípido. Las isoenzimas COX convierten el ácido araquidónico primero a la prostaglandina (PG) G₂ y luego a PGH₂, que experimentan una serie de reacciones de conversión posteriores, para la producción final de cinco prostanoideos bioactivos: PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , PGI₂ (prostaciclina) y tromboxano A₂ (TXA₂). Estos prostanoideos bioactivos exhiben diversas acciones célula-específicas y tejido-específicas a través de su interacción con diferentes receptores. De tal forma inciden en una amplia gama de procesos, algunos de ellos opuestos, fisiológicos y patológicos, incluyendo la inducción y resolución de la respuesta inflamatoria, protección y daño a la mucosa gastrointestinal, la promoción y la inhibición de la coagulación sanguínea, la aterosclerosis, el control renal de la presión arterial y la enfermedad renal. Durante la respuesta inflamatoria los prostanoideos COX-dependientes desempeñan un papel en el desarrollo de la hiperalgesia. PGE₂ y PGI₂ aumentan la sensibilidad de los receptores al dolor (o nociceptores) en la periferia e incrementan la actividad de diversos mediadores del dolor. La inflamación periférica también está asociada con la regulación positiva de la COX-2 y un aumento de PGE₂ en el

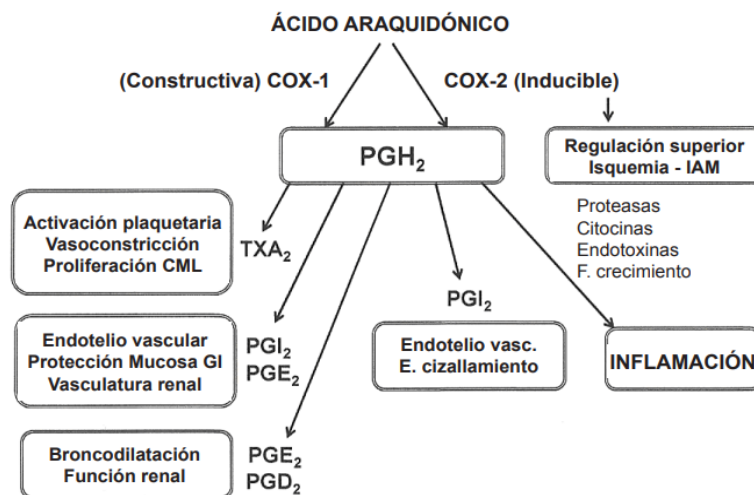
sistema nervioso central, al tiempo que contribuye al desarrollo de hiperalgesia central. (p.80)

Según Perea, López, Osa y Reyes (2016), los AINES se comportan como un grupo heterogéneo, el cual no solo comparte el mecanismo de acción sino también sus múltiples efectos secundarios, sin embargo el ácido acetilsalicílico, así como el paracetamol se comportan diferente en cuanto a su mecanismo de acción terapéutico.

En general, los AINES inhabilitan la síntesis de prostanoideos por inhibición competitiva y transitoria de la unión del ácido araquidónico al sitio activo de la COX. Aunque todos los AINES actúan, por lo común, inhibiendo la unión de ácido araquidónico a COX, el mecanismo de acción de la aspirina (ácido acetilsalicílico) causa una inactivación irreversible de la COX-1 y COX-2 en la mayoría de los pacientes. (Perea, López, Osa y Reyes, 2016)

El acetaminofén también difiere de otros AINES, Perea, López, Osa y Reyes (2016), expresan que este no tiene efectos antiinflamatorios medibles a dosis terapéuticas, pero inhibe la hiperalgesia, mediada por prostanoideos a través de la supresión de la biosíntesis de PGE₂. La inhibición de la biosíntesis de prostanoideos por AINES es responsable de la función terapéutica de este grupo farmacológico.

Figura 16. Representación esquemática de los efectos relacionados a la activación de la COX-1 y COX-2. COX- ciclo oxigenasa; prostaglandinas (PG) y Tromboxanos (Tx)



Nota: (Batlouni. 2010)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son un grupo farmacológico muy utilizado en la práctica médica, por su potencia analgésica, antiinflamatoria y por la variedad de formas farmacéuticas que facilitan su adherencia terapéutica, algunos poseen una función analgésica mayor a otros, al igual que una antiinflamatoria. En Costa Rica existe una amplia variedad de AINES, los cuales son de venta libre, según el manual de productos farmacéuticos se comercializan los siguientes:

Tabla 1. Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos de venta en Costa Rica

Ácido acetil salicílico	Aspirina®, Cafiaspirina®, Cardioaspirina®, Alka-seltzer®, Alka-seltzer extreme®.
Ibuprofeno	Motrin®, Advil®, Febrin®, Dorival®, Iprofene®, ibuprofeno Genfar, MK y la Santé
Naproxeno Sódico	Aleve®, Aleve Max®, AponaproNa®, apranax®, Dolofen®, Pronol®, Naproxeno de Genfar, La Santé
Flurbiprofeno	Ansaid®, Apo-flurbiprofen®
Ketoprofeno	Biprofenid®, Profenid® (jarb)
Loxoprofeno	Loxonin®
Dexketoprofeno	Enantyum®, Analges®, Dalivium®, Dekofen®, Dolodextro®, Merlix®, Miracox®, dexketoprofeno de Calox.

Nimesulida	Severin NF®
Diclofenaco Sódico	Acteric®, Astefin®, Berifen® , Dolofenil®, Voltarén®
Diclofenaco Potásico	Cataflam®, Diclofedol®, Dico K®, Flamydol®, Katafenac®, Nirapel®, Oxa®, Dicloxal® (iny), Dioxaflex®, Dolflam®.
Ketorolaco	Dogenal®, Analgan®, Ketal®
Sulindaco	Sulindaco lisan
Indometacina	Fladecin®
Acemetacina	Rantudil®
Clonixinato de lisina	Dorixina®
Ácido mefenamico	Ponstan®

Piroxicam	Feldene® , Feldene Flash® , Trixicam® , Apo-Piroxicam® , Piroxicam de La Santé y Genfar
Tenoxicam	Tilcotil®
Metamizol	Lisalgil® , Neomelubrina ®
Fenilbutazona	Butazolidina®
Etoricoxib	Arcoxia® , Etoricox® , Exinef® , Newcoxib® , Tory® , Etoricoxib Calox
Celecoxib	Celebra® , Coxal® , Valdyne® , Fex® , Celecoxib Calox y la Santé
Parecoxib	Valdure® IM
Meloxicam	Mobicox® , Ilacox® , Reumafen® , meloxim® , Relator® , Meloxicam de Calox, Genfar, La Santé
Acetaminofén	Tylenol® , Tylex® , Winasorb® , Panadol® , Nafin® , AZ-minofen® , sedalmerck® , Paracetamol.

Nota: Elaboración propia (Quiros, 2018)

La selección del AINE correcto para cada paciente por lo general depende de sus necesidades, como lo es la indicación terapéutica, la edad del paciente, las patologías que presenta, las interacciones farmacológicas que pueda presentar el medicamento con otros, la tolerabilidad del mismo, adicionalmente el costo del producto y las alergias relacionadas con alimentos suelen ser un punto determinante para la elección correcta del AINE.

Los enfermos celíacos no sólo deben evitar la ingesta de gluten a través de los alimentos, sino también tener presente que los medicamentos también lo pueden contener. El cuidado óptimo del paciente con enfermedad celíaca requiere que el farmacéutico y otros miembros del equipo de salud posean la información precisa sobre el contenido de gluten de productos medicinales, este se encuentra contenido en los excipientes de las diversas formas farmacéuticas y un ejemplo de este es el almidón de trigo.

El papel del especialista no sólo se debe limitar al conocimiento de los principios activos de los medicamentos, sino también al de los excipientes y las posibles reacciones adversas relacionadas a estos. En ocasiones los afectados dejan de utilizar un principio activo por no comprobar si la reacción adversa se debe a los excipientes, por otro, no hay que obviar el contenido en excipientes, ya que en el caso de los medicamentos genéricos no es obligatorio utilizar los mismos que el medicamento de referencia.

Según la Real Academia Española (2017), el término excipiente se deriva del latín *excipiens, -entis*, part. act. de *excipĕre* 'sacar', que significa «a excepción de» o «lo que acompaña a» y lo define como: “Sustancia inerte que se mezcla con los medicamentos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su dosificación y uso”. Así mismo la FDA en el capítulo <1078> de la USP 39 define los excipientes como: “Sustancias distintas al principio activo que han sido evaluadas apropiadamente en cuanto a la seguridad y que se incluyen en un sistema de administración de fármacos”

El Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (2014) los define como “Sustancias distintas del principio activo que han sido evaluadas para la seguridad y se incluyen intencionalmente en un sistema de distribución de drogas”, por último en la Agencia Europea de Medicamentos (2014), se describen como: “Componentes de la forma farmacéutica que se toma por o se administra a la paciente, distinta de la sustancia activa.”

Existe una clasificación para los diferentes excipientes según la función que estos cumplan dentro de la forma farmacéutica, en el capítulo <1059> de la USP 39 (2016) se detallan cada uno de ellos, con sus características y funcionabilidad.

Tabla 2. Clasificación de los excipientes según su función

Tipo de excipiente	Descripción
Agente Adsorbente	Se utiliza en formulaciones orales y tópicas como un agente de suspensión y estabilización, ya sea solo o en combinación con otros. Ej. Silicato de magnesio y aluminio.
Agente Aglutinante	Se usa en preparaciones farmacéuticas como aglutinantes para granulación húmeda (por ejemplo almidones especialmente oxidados) y como desintegradores de tabletas. Por ejemplo, en algunos tipos de almidón modificado se utilizan por sus propiedades de formación de película no funcional y película funcional o como material formador de pared en cápsulas y cápsulas blandas. Ej. Almidón gelatinizado
Agente Amortiguador (Buffer)	Se recurre a este como un ajustador de pH farmacéutica / antiácido y en ungüentos tópicos medicinales, cremas, lociones y suspensiones de solución acuosa. Ej. Sales / hidróxidos de calcio.

Agente Antiadherente	Se emplea como agente de refuerzo en cremas y ungüentos, estabilizador de emulsión, opacificante, agente que aumenta la viscosidad y agente gelificante.
Agente Antiespumante	Se aplica como agente antiestático para polvos; humectantes y agentes de dispersiones líquidas gruesas de partículas de dispersión, y detergentes, sobre todo en el champú, lavados de cara y preparaciones de limpieza cosmética similares. Se utilizan como gelificantes y agentes espumantes. Ej. Éter de Polioxietilenos.
Agente Antioxidante	Se usa como un antioxidante en formulaciones farmacéuticas acuosas a una concentración de 0,01-0,1% w / v. Por ejemplo el ácido ascórbico se ha utilizado para ajustar el pH de soluciones para inyección y como un adjunto para líquidos orales. Ej. Ácido ascórbico.
Agente conservante antimicrobiano	Se utiliza como un conservante antibacteriano o antifúngico en productos farmacéuticos orales y en muchos cosméticos con base en agua. Se emplea generalmente en combinación con otros ésteres de parabenos. Ej. Propilparabeno de sodio.

Agente liofilizado	Se usa en preparaciones farmacéuticas como un agente liofilo de aumento de volumen y como un lipoprotector en derivados de proteínas. Ej. Dextrano.
Agente viscosante	Se emplea para producir geles tixotrópicos adecuados como vehículos de suspensión en formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Ej. Carboximetilcelulosa.
Agente desecante	Se utiliza para absorber el agua y dar estabilidad al preparado farmacéutico. Ej. Poliésteres alifáticos.
Agente diluyente	Se aplica principalmente como disolvente en inyecciones, es un mejor solubilizante de glicerina, propilenglicol, o etanol.
Agente emoliente	Se usa en la preparación de cremas y pomadas de agua-en-aceite a concentraciones tan bajas como 2% w / w. Ej. Dimeticona.
Agente Humectante	Se añade para retener el agua dentro de un producto. Ejemplo : glicerina.

Agente Lubricante	Reduce los efectos de fricción durante el procesamiento o el uso. Ejemplo: aceite mineral.
Agente Quelante	Se utiliza para producir una capa cosmética o funcional en la superficie exterior de una forma de dosificación.
Agentes Alcalinizantes	Se añaden para hacer un sistema más alcalino, aumentando el valor del pH.
Agentes Propelentes	El Diclorodifluorometano se utiliza como propulsor de aerosoles en inhaladores de dosis medidas, ya sea como el único propelente o en combinación.
Agentes Surfactantes	En las formulaciones farmacéuticas tópicas aumentará la viscosidad. Asimismo, estabiliza una emulsión y también actuar como un co-emulsionante, disminuyendo así la cantidad total de tensio activo requerida para formar una emulsión estable.

Nota: (USP, 2016).

En el anexo a la directriz de la Comisión Europea sobre “Excipientes en el etiquetado y prospecto de medicamentos de uso humano” (2017), se especifica el almidón de trigo como uno de los excipientes que deben estar presente en la etiqueta de los medicamentos, ya que este puede representar un problema para el enfermo celíaco por el contenido de gluten presente en él.

Así mismo la Comisión Europea de Medicamentos en el apartado de información del prospecto indica lo siguiente:

El almidón de trigo en este medicamento contiene niveles muy bajos de gluten <se considera exento de gluten*> y es muy poco probable que le cause problemas si padece la enfermedad celíaca.

Una “unidad de dosis” no contiene más de x microgramos de gluten.

Si usted padece alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no debe tomar este medicamento.

[*La leyenda <se considera exento de gluten> se aplica solo si el contenido de gluten en el almidón de trigo es menos de 20 ppm] (p. 21).

Adicionalmente en el mismo documento en el apartado 3 de comentarios se expresa lo siguiente:

De acuerdo con la monografía de la Ph. Eur, el límite de proteínas de 0,3% en almidón de trigo (prueba de proteína total), significa que no hay más de 100 ppm ($\mu\text{g/g}$) de gluten presente en este almidón. El nivel máximo de gluten en el excipiente se puede calcular en base a esta información (contenido en proteína).El nombre del excipiente en el envase debe aparecer como “almidón de trigo”. (p.21)

En el Handbook of Pharmaceutical Excipients sexta edición, el autor Hausler (2009) hace referencia al Almidón, indica que a este lo constituye una cadena lineal de amilosa y amilopectina ambos polisacáridos. No existe un patrón de distribución específica de las moléculas de amilosa y amilopectina en el grano de almidón propiamente.

La Amilosa muestra una alta tendencia de cristalización, mientras que la amilopectina una lenta gelificación, volviendo las preparaciones altamente viscosas y opacas después de algunos días. Hausler (2009) muestra que en las composiciones farmacéuticas el almidón es un excipiente versátil utilizado en la elaboración de sustancias sólidas, principalmente orales, ya que se utiliza como disgregante, diluyente y como aglutinante, facilitando la mezcla de todos los componentes de la forma farmacéutica.

Según Hausler (2009), las cantidades de almidón de 3 – 10% m/m pueden actuar como un antiadherente, lubricante en tabletas y para rellenar cápsulas. En formulaciones de comprimidos, la pasta de almidón recién preparada se utiliza a una concentración de 3 – 20% m/m, dependiendo del tipo de almidón como aglutinante para granulación húmeda. El almidón que no es pregelatinizado no comprime bien y tiende a aumentar la fragilidad de la tableta si se utiliza en alta concentración.

La pasta de almidón se utiliza en formulaciones de ungüento, generalmente en presencia de cocientes más altos de glicerina. Hausler (2009) comenta que se ha investigado este componente como excipiente en los sistemas de liberación para fármacos paranasales, y otros sistemas de liberación específica. Almidones nativos, conforme a especificaciones de farmacopeas, se utilizan como la materia prima para la producción de excipientes con base en ellos y de ingredientes farmacéuticos activos.

Almidón pregelatinizado según Kibbe (2009) es una sustancia que ha sido procesada química o mecánicamente hasta la ruptura de todos o parte de los gránulos de almidón, el pregelatinizado parcial representa el almidón fluido y compresible. El pregelatinizado completo produce uno soluble en agua fría, que se puede utilizar como una carpeta de granulación húmeda. Por lo general, almidón pregelatinizado contiene 5% de amilosa, 15% de amilopectina libre y 80% almidón sin modificar.

En la USP39 no se especifica el origen botánico del almidón original, pero en la farmacopea Europea sí, ya sea almidón pregelatinizado de maíz, de papa o de arroz. Según Kibbe (2009), el almidón completamente pregelatinizado contiene 20-30% de amilosa y el resto amilopectina, que es aproximadamente la misma proporción (1:3) en cuanto a la forma parcialmente pregelatinizada.

En las formulaciones farmacéuticas, Kibbe (2009), expresa que el almidón pregelatinizado es utilizado en formulaciones de cápsulas y tabletas orales como aglutinante, diluyente y disgregante, el que está parcialmente pregelatinizado se puede producir con características mejoradas de flujo y compresión, tal que el material pregelatinizado puede ser utilizado como aglutinante en los procesos de compresión o compresión seca de tabletas.

De acuerdo con Kibbe (2009), el almidón pregelatinizado se utiliza en formulaciones de cápsula dura de polvo oral. Asimismo puede utilizarse en procesos de granulación húmeda. Aquel que es completamente pregelatinizado puede usarse para hacer capsulas blandas, cáscaras y recubrimientos en las tabletas. En la farmacopea de Europa se especifica que los medicamentos no deben de exceder las 20 ppm en su contenido de almidón, en la USP no se cuenta con un límite máximo o un punto de corte.

En las guías clínicas de búsqueda, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca (2015) se hace referencia a un término denominado “punto de corte”, como el límite máximo de gluten que pueden contener los alimentos. A nivel mundial existe un ente encargado de certificar esto, se conoce con el nombre de Codex Alimentarius, tiene como función establecer que los alimentos etiquetados con la leyenda “sin gluten” deben de ser o tener ingredientes naturalmente libres de gluten, o bien, que la cantidad de gluten en el producto final sea menos a 20mg/kg, lo que es lo mismo menor a 20 partes por millón (20ppm).

Collin, Thorell, Kaukinen y Máki (2004) indican que esta especificación de cumplir con menos de 20ppm se basa es una serie de estudios, en los que el propósito fue estimar un límite razonable para el gluten residual, basado en la bibliografía y la medición de gluten en los productos sin él en el mercado, el contenido se determinó con una prueba ELISA del inglés *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assa*, el cual consiste en un ensayo basado en el principio

inmunológico del reconocimiento y unión de los anticuerpos a las moléculas que reconocen como extrañas (antígenos).

Para el estudio mencionado se utilizó un kit (RIDASCREEN Gliadin, Art. No. R7001) producido por R-Biopharm AG, Darmstadt, Alemania. El anticuerpo de secalina monoclonal R5 utilizado en la prueba detecta fracciones de gliadina de trigo y las correspondientes prolaminas de centeno y cebada. Prolaminas de avena, maíz y arroz no son detectadas. Según Collin, Thorell, Kaukinen y Máki (2004) el límite de detección utilizado en este estudio fue de 10 ppm de gluten, lo que corresponde a 10 mg de gluten / 1 kg de producto y aproximadamente a 5 mg de gliadina / 1 kg.

Además de los análisis realizados a las trazas de gluten en los productos que carecen de él, se llevó a cabo uno para determinar la cantidad de productos consumidos a diario por esta población. Collin, Thorell, Kaukinen y Máki (2004) especifican que se tomaron los registros de alimentos de 4 días en 76 adultos y de 16 niños, todos padecían de enfermedad celíaca, teniendo que adherirse a una dieta estricta libre de gluten durante 1 a 10 años con una media de 2.

De acuerdo con Collin, Thorell, Kaukinen y Máki (2004) 28 adultos tomaron productos sin gluten, 48 y todos los niños consumieron una dieta en la que se excluyó la avena. La ingesta diaria se comparó con la histología de la mucosa del intestino delgado y anticuerpos anti endomisiales. La morfología de la mucosa se evaluó a ciegas a partir de muestras de biopsias de intestino delgado, orientadas mediante la medición de la relación de altura vellosa y profundidad de cripta. Los anticuerpos endomisiales de clase de inmunoglobulina A (IgA) sérica se determinaron mediante un método de inmunofluorescencia indirecta.

En los resultados del primer caso relacionado con la cantidad de gluten en los productos del mercado se encontraron trazas de este elemento tanto en productos sin gluten natural como en harina de almidón de trigo en 42 de 59 productos y 2 de 24 estaban libres de contaminación, respectivamente. En el segundo estudio Collin, Thorell, Kaukinen y Máki (2004), mencionan que el consumo promedio de gluten fue 80g y en niños de 60mg, los exámenes realizados a la morfología de la mucosa intestinal no presentaron ningún daño.

El análisis realizado por Collin, Thorell, Kaukinen y Máki (2004) concluye que una dieta 100% libre de gluten es poco realista, los pacientes siempre se encontrarán expuestos a productos que contengan trazas, inclusive cuando estos se vendan como libres de gluten. Siempre que se pueda demostrar la recuperación histológica y clínica de un paciente que consume productos sin gluten conteniendo trazas, se asume que el nivel en estos productos es aceptable, a pesar de que la sensibilidad depende de cada individuo. Estudios de productos que presentan gluten con menos de 10 mg no demuestran ningún efecto en la histología, sólo se observa daño cuando el consumo diario ha sido de 500 mg o más.

Por otra parte Catassi, Fabiani, Francavilla et al (2007) realizaron un estudio con 39 pacientes, donde 13 fueron expuestos a placebo, 13 con gluten de 10 mg/d y 13 con 50 mg de gluten. La comparación entre los tres estudios no mostró cambios significativos en el resultado clínico entre los tres grupos, solo un paciente se manifestó enfermo al presentar vómito, distensión abdominal y diarrea.

Se reveló que los hallazgos histológicos cuando la ingesta diaria es de 50 mg de gluten por kg de producto, por tres meses no se diferenciaban de la ingesta de 10 ppm. Esto es la base del porqué la dosis de 50 ppm es frecuentemente aceptada como límite máximo de consumo diario. (Catassi, Fabiani, Francavilla et al. 2007)

En cada país la legislación en cuanto a la cantidad de gluten permitida varía, algunos la mantienen 10ppm, otros como Chile, Uruguay y Brasil lo establecen en 3ppm, en Costa Rica la cantidad máxima permitida es de 20ppm, según la Norma Nacional de Atención a Personas con Enfermedad Celiaca oficializada el 20 de mayo del 2014 por la Presidenta de la República Laura Chinchilla, publicada en el diario oficial La Gaceta.

Los productos elaborados que cumplen con las exigencias locales, de acuerdo con el país de origen, pueden usar un descriptor nutricional (“libre de gluten”) o un logo espiga tachada y son seguros para celíacos. En Costa Rica, la normativa que regula la presencia de gluten en los alimentos y medicamentos está contenida en el Reglamento del Ministerio de Salud.

Ley para la Atención de la Enfermedad Celíaca en Costa Rica

La Norma Nacional de Atención a personas con Enfermedad Celiaca surgió como una necesidad para el Ministerio de Salud, con el fin de definir los lineamientos para la atención de esta población de forma oportuna y con la seriedad de caso. Fue aprobada el 20 de mayo del 2014, seguidamente en el año 2015 en la sesión del 24 de noviembre se decreta como ley de la República N° 8975: "Ley para la Atención de la Enfermedad Celiaca", la cual fue resellada por más de los dos tercios del total de miembros de la Asamblea Legislativa.

En el punto número 5 de la normativa se encuentra un glosario de abreviaturas y definiciones, en donde se encuentra la especificación del punto de quiebre o límite máximo que pueden contener los alimentos, medicamentos o productos disponibles para esta población y esté dentro del etiquetado "libres de gluten".

Alimento "exento o sin gluten" para regímenes especiales:

Que contiene menos de 20 mg de gluten por kilogramo de alimento o 20 partes por Millón (PPM) por Kg, según la Comisión del Codex Alimentarius y ratificado en el Decreto N° 36861-S: RTCR 457: 2011. Reglamento Técnico de Alimentos para Regímenes Especiales Destinados a Personas Intolerantes al Gluten. (p.7)

Alimentos procesados de forma especial para reducir el contenido de gluten a un nivel comprendido entre 20 mg/kg y 100 mg/kg:

Alimentos que están constituidos por uno o más ingredientes procedentes del trigo (es decir, todas las especies de Triticum, como el trigo duro, la espelta y el kamut), el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas, que han sido procesados de forma especial para reducir el contenido de gluten a un nivel comprendido entre 20 mg/kg y 100 mg/kg en total, medido en los alimentos tal como se venden o

distribuyen al consumidor. Debe colocarse cerca del nombre del alimento en la etiqueta. (p.7)

Así mismo en el punto número 8.4 se habla sobre los elementos que pueden interferir con el cumplimiento de la dieta libre de gluten, en los apartados b, e y f se tratan consideraciones relacionadas a medicamentos:

b). Desconocimiento por parte de los trabajadores de la salud y de la población en general, incluyendo la industria y manipuladores de alimentos sobre el contenido de gluten en ellos: productos alimenticios, medicamentos, cosméticos y otros.

e). Contaminación cruzada de los alimentos en el hogar, expendios o restaurantes.

f). Falta de información en el etiquetado y la publicidad de productos como medicamentos, cosméticos o productos de limpieza en relación con la presencia o ausencia de gluten, según lo requerido en las normativas específicas vigentes.

Por último el punto 12 de la normativa habla sobre las disposiciones generales, en el cual el apartado H menciona la importancia del correcto etiquetado y las especificaciones que este debe de cumplir.

h). Sobre medicamentos con gluten es importante revisar en la etiqueta si tiene especificado la presencia excipiente con gluten, almidón o almidón modificado. Si hay alguna duda utilizar como referencia el

prospecto del mismo, incluyendo los complejos vitamínicos para asegurarse de que no contengan gluten como excipiente. Además verificar la presencia de lactosa sobre todo en medicamentos del tipo jarabe para niños, en cuyo caso no deben ser consumidos por personas con EC.

En la ley para la atención de las personas con enfermedad celiaca N° 8975, en el capítulo número 1 bajo el título Disposiciones Generales el artículo 1 plantea como objetivo el siguiente:

ARTÍCULO 1.- Objeto

Esta ley tiene por objeto declarar de interés nacional la atención médica sobre la enfermedad celiaca y crear los instrumentos para que el sector salud pueda atender debidamente a las personas intolerantes a la ingesta de gluten. (p. 1)

Por otra parte en el capítulo número 2 se especifican las obligaciones que debe de cumplir la rectoría del ministerio de salud. En los apartados e), f) y h) se tratan puntos referentes a los medicamentos.

ARTÍCULO 2.- Rectoría del Ministerio de Salud

e) Determinar la cantidad de gluten de acuerdo con las cantidades establecidas por unidad de medida, o sea, el porcentaje en miligramos permitido o tolerado. (p.2)

f) Crear un registro de productos alimenticios, marcas y medicamentos libres de gluten que se comercialicen en el país, el cual debe ser actualizado cada tres meses y ser publicitado en su página web o por cualquier medio que determine el Ministerio.(p.2)

h) Velar porque los productos que se comercialicen en el país cumplan la disposición de etiquetarlos con la leyenda "libre de gluten", en forma clara y visible en los envases o envoltorios.(p.2)

Dentro de la ley se detalla la conformación de una comisión nacional de celiaquía, que según el artículo 6 se encuentra integrada por un miembro de cada una de las siguientes entidades, quienes durarán en sus cargo dos años, así mismo tienen la opción de ser reelegidos por: **a)** Ministerio de Salud. **b)** Ministerio de Educación Pública (MEP). **c)** Ministerio de Economía, Industria y Comercio (MEIC). **d)** Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). **e)** Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (Inciensa). **f)** Un representante de la Asociación Pro-Personas Celiacas

En el capítulo número 4 se detallan las infracciones y las sanciones que se aplicarán en caso de incumplimiento de la ley, una de ellas se refiere específicamente al etiquetado de los medicamentos y se encuentra en el apartado b):

b) La impresión de la leyenda "libre de gluten" en los envases de medicamentos que no cumplan la unidad de medida o porcentaje de miligramos permitido o tolerado. (p. 8)

En el mismo artículo se especifica que en caso de incumplir con los apartados las sanciones serán multadas con el equivalente de diez a cuarenta salarios base, esto se encuentra establecido en el artículo número 2 de la Ley N.º 7337, y la resolución que ordena la sanción se dispone en el artículo 60 de la Ley N.º 7472.

En el artículo No. 7472 que lleva por nombre Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor se aclaran las obligaciones del comerciante con el consumidor, dentro de las cuales se detallan los artículos 33 y 34, así como el planteamiento de reformas a estos para que incluyan información concerniente al gluten.

ARTÍCULO 33.- Funciones del Poder Ejecutivo. En los términos establecidos en la presente Ley, son funciones esenciales del Estado las siguientes:

- a) Velar porque los bienes y servicios que se vendan y se presten en el mercado cumplan con las normas de salud, seguridad, medio ambiente y los estándares de calidad. (p.5)

ARTÍCULO 34.- Obligaciones del comerciante. Son obligaciones del comerciante y el productor, con el consumidor, las siguientes:

- b) Informar suficientemente al consumidor, en español y de manera clara y veraz, acerca de los elementos que incidan en forma directa sobre su decisión de consumo. Debe enterarlo de la naturaleza, la composición, el contenido, el peso cuando corresponda, las características de los bienes y servicios, el precio de contado en el empaque, el recipiente, el envase o la etiqueta del producto y la góndola o el anaquel del establecimiento comercial, así como de cualquier otro dato determinante. Además, la etiqueta del producto deberá indicar cuál es el ente certificador. (p.8)

- c) Suministrar a los consumidores las instrucciones para utilizar adecuadamente los artículos e informar sobre los riesgos que entrañe el uso al que se destinan o el normalmente previsible para su salud, su seguridad y el medio ambiente. (p.8)

Al apartado a) del artículo 33 y al artículo 34, apartado d) se les planteó unas reformas bajo el nombre de “disposiciones para la ley de promoción de la competencia y defensa efectiva del consumidor”, ley N° 7472, que indica en su artículo número 11 bajo el nombre “reformas” lo siguiente:

ARTÍCULO 11.- Reformas

Adiciónese al inciso a) del artículo 33 de la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor, Ley N° 7472, un segundo párrafo para que se lea así: “ARTÍCULO 33.- Funciones del Poder Ejecutivo

- a) (...) En especial, deberá de disponer de los laboratorios y reactivos necesarios para evaluar la información revelada por los productores sobre los ingredientes que representan alérgenos y en particular la presencia de gluten o de trigo, avena, cebada y centeno, así como sus subproductos.” (p.5)

ARTICULO 12.-

Adiciónese al inciso d) del artículo 34 de la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor, Ley N° 7472, un segundo párrafo para que se lea así:

“ARTÍCULO 34.- Obligaciones del comerciante

- b) (...) En especial, deberá informar sobre los ingredientes que representan alérgenos y en particular la presencia de gluten o de trigo, avena, cebada y centeno, así como sus subproductos. (p.5)

Figura 17. Medicamentos y otros productos con gluten.

<p>CON GLUTEN</p>	<p>Medicamentos: - Muchas drogas o medicamentos contienen como excipientes gluten, harinas, almidón de trigo, avena, cebada, centeno, triticale y demás derivados de los cereales tóxicos para los EC. Pueden estar identificados</p>
	<p>Otros productos: - Componentes o aditivos agregados a productos procesados, que aunque no aparecen como cereales, aparecen con los siguientes términos: ácido láctico, alcohol, almidón, almidón de trigo, amiláceos, caramelo, cereales, colorantes, trigo durum, algunos emulsificantes, esencias, espesantes (son almidones en su mayoría), estabilizantes (algunos son almidones, pero no todos) , fibra de salvado, fécula, germen de trigo, glutamato, algunas gomas vegetales, goma de avena, harina, harina blanca enriquecida, jarabe, harina Graham, jarabe de cereal malteado, lecitina, levadura, malta, mostaza, mono y diglicéridos, sabor natural, sabor malta, saborizantes, sémola, semolina, sirope, vinagre blanco, proteína vegetal, hidrolizado de proteína vegetal, malta, extracto o jarabe de malta, fécula ,amiláceos , levadura, almidones modificados: E-1404 (Almidón oxidado), E-1412 (Fosfato de dialmidón), E-1414 (Fosfato acetilado de almidón), E-1422 (Ádipato acetilado de dialmidón), E-1442 (Fosfato de hidroxipropil dialmidón), E-1410 (Fosfato de monoalmidón), E-1413 (Fosfato fosfatado de almidón), E-1420 (Almidón acetilado), E- 1440 (Hidroxipropil almidón), E-1450 (Octenil succinato de almidón).</p>

Nota: Sistema Costarricense de Información Jurídica (2012).

Como se describió anteriormente en la normativa a la ley para la atención de las personas con enfermedad celiaca N° 8975, uno de los elementos que pueden interferir con el cumplimiento de la dieta libre de gluten es la contaminación cruzada, pudiendo causar una problemática real a los pacientes celíacos y desencadenando efectos secundarios o adversos indeseados.

Según las guías sobre la búsqueda, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad celíaca (2015), la contaminación cruzada se produce en dos niveles: el primero cuando los productos se contaminan durante el proceso de producción, esto por compartir con equipos en los que se han desarrollado productos con gluten, la segunda, la preparación de alimentos en casa. Por estos se determina como una necesidad medir el contenido de gluten en los alimentos, medicamentos y demás productos de uso personal que puedan entrar en contacto con el enfermo celíaco, ya que no es suficiente con que el fabricante declare sus productos como “libres de gluten”.

El Codex Alimentarius o Código Alimentario es un conjunto de normas desarrolladas por la comisión creada para tal efecto por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). El establecimiento de este estatuto responde al deseo de proteger la salud de los consumidores, asegurar unas prácticas de comercio claras y promocionar la coordinación de todas las normas alimentarias acordadas por las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales.

El significado de CODEX Alimentarius deriva de una expresión en latín que significa Código o Ley de los Alimentos, nace en 1979 y contiene normas relativas a la higiene y calidad nutricional de los alimentos, así como normas microbiológicas, disposiciones para los aditivos alimentarios, contaminantes, residuos de plaguicidas y medicamentos veterinarios, etiquetado y métodos de análisis y muestreo. Contiene además en forma de códigos las prácticas, directrices y recomendaciones. (CODEX, 2018). Está constituido por 188 miembros: 187 Estados Miembros y una Organización Miembro (Unión Europea); 234 Observadores del Codex: 54 organizaciones intergubernamentales, 164 organizaciones no gubernamentales y 16 organismos de las Naciones Unidas. La Comisión de Codex tiene el

apoyo de tres Órganos de Gestión: 1) Comité Ejecutivo (Presidente, tres vicepresidentes de la Comisión y siete representantes de las regiones del Codex. 2) Secretaría Técnica (personal de FAO/OMS). 3) Seis Comités Regionales (África, Asia, Europa, América Latina, Cercano Oriente, América del Norte y Pacífico Sudoccidental). (CODEX, 2018)

Para Costa Rica las normas del Codex, sus códigos y directrices son de gran importancia, ya que con base en ellos se ha logrado unificar criterios entre el gobierno, los consumidores y el sector productivo, para la homologación de las normativas nacionales de nuestros productos y el intercambio comercial. A raíz de la publicación del Decreto Ejecutivo N° 30989-MEIC del 20 de febrero del 2003, se institucionaliza la creación del Comité Nacional del Codex Alimentarius, adscrito al Ministerio de Economía, Industria y Comercio. (CODEX, 2018)

Bajo la configuración de esta Ley, el Decreto Ejecutivo N° 30989-MEIC y el Decreto Ejecutivo N° 33212-MEIC, se consolida la estructura y funcionamiento del Comité Nacional del Codex representado de la siguiente manera: a) Presidido por el MEIC, b) Sector Público (MAG, MS, COMEX, CNP), c) Sector Privado (CACIA, CCCR, CADEXCO, CNAA) d) Sector Académico (CITA-UCR), f) Sector Consumidores (FENASCO) y g) Observadores (FAO y OPS-OMS). (CODEX, 2018)

En el reglamento técnico de alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten RTCR 457:2011 (2011) apartado 7, el cual abarca los métodos de análisis y muestreo, se indica que la determinación de la cantidad de gluten en los productos deberá basarse en un método inmunológico o en otro que pueda ofrecer como mínimo la misma sensibilidad. En donde el anticuerpo utilizado reaccione a las fracciones de las proteínas y los cereales que son tóxicos para las personas intolerantes al gluten y no lo haga en otras proteínas ni en otros constituyentes de los alimentos o ingredientes. Adicionalmente el reglamento indica que los métodos utilizados deberían de ser validados y calibrados en función del material de referencia certificado.

Este reglamento se basa en la norma CODEX Stan 118-1979 llamado “Norma del CODEX relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten”, el cual determina que el análisis cualitativo que indique presencia del gluten deberá basarse en un método como el ensayo ELISA R5.

Pruebas de detección de gluten en la industria farmacéutica

En la industria farmacéutica y alimenticia en Costa Rica se le aplican pruebas a los productos terminados en algunos laboratorios, estos entes farmacéuticos utilizan diferentes pruebas como lo es la prueba ELISA, ya que posee múltiples ventajas como lo son el factor económico, su versatilidad y la rapidez en la que se obtienen los resultados, ya que el tiempo promedio de respuesta es de 2 horas. Otra de sus ventajas es la simpleza de su aplicación y su alta sensibilidad, pues detecta desde las 3ppm y no produce reacciones cruzadas frente a las prolaminas no tóxicas del maíz o del arroz y en tampoco en la prueba de las tiras inmunocromatográficas que poseen una mayor facilidad de aplicación y de igual forma detectan desde las 3ppm.

Ensayo inmunoenzimático ELISA

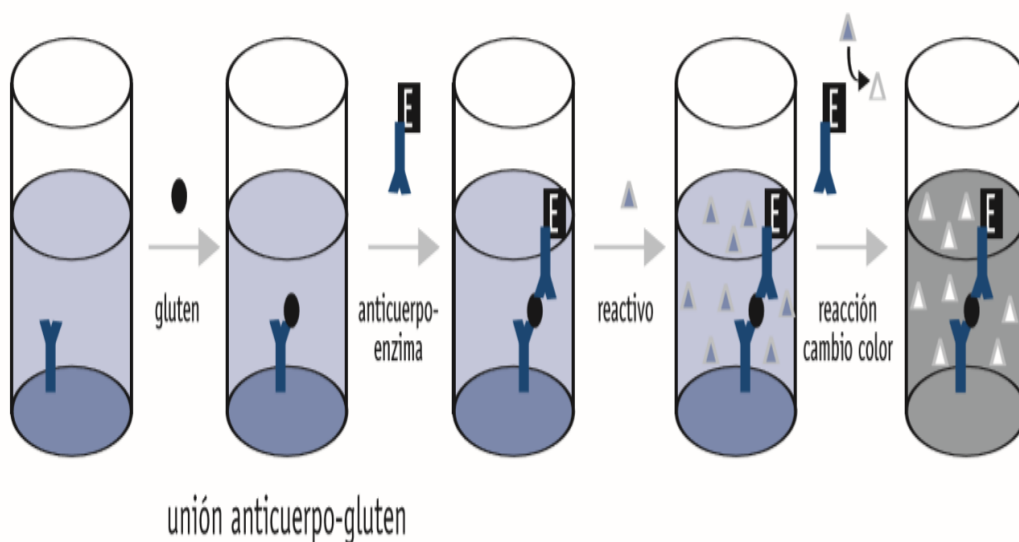
González, García, Fernández, Gago y Benito (2007) en el libro “Técnicas analíticas para la detección de gluten en alimentos”, la Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) por sus siglas en inglés, presenta un ensayo que consiste en el reconocimiento y unión de los anticuerpos a los antígenos, la prueba se basa en un principio inmunológico, es un método clásico que se utiliza en el caso de detección de gluten, donde se reconocen fragmentos de gliadina mediante anticuerpos específicos, la detección se realiza por medio de dispositivos ópticos.

Según González, García, Fernández, Gago y Benito (2007):

En este ensayo se produce una unión del anticuerpo al antígeno sobre una superficie (generalmente el fondo del tubo de ensayo o similar) a la que previamente se ha unido. Alguno de los componentes del ensayo (anticuerpo o antígeno) se encuentran unidos a una enzima que catalizará la formación de un producto coloreado, que podrá ser cuantificado mediante la medida de la luz absorbida por dicho compuesto (espectrofotometría). (p. 17)

En el mercado existen distintos tipos de pruebas ELISA, específicamente dos son los más utilizados cuando a detección de gluten se refiere, la primera es llamada ensayo tipo sándwich. Según González, García, Fernández, Gago y Benito (2007) en este tipo se utilizan dos anticuerpos, el primario y el secundario, unidos a la enzima, el antígeno queda entre ambos anticuerpos.

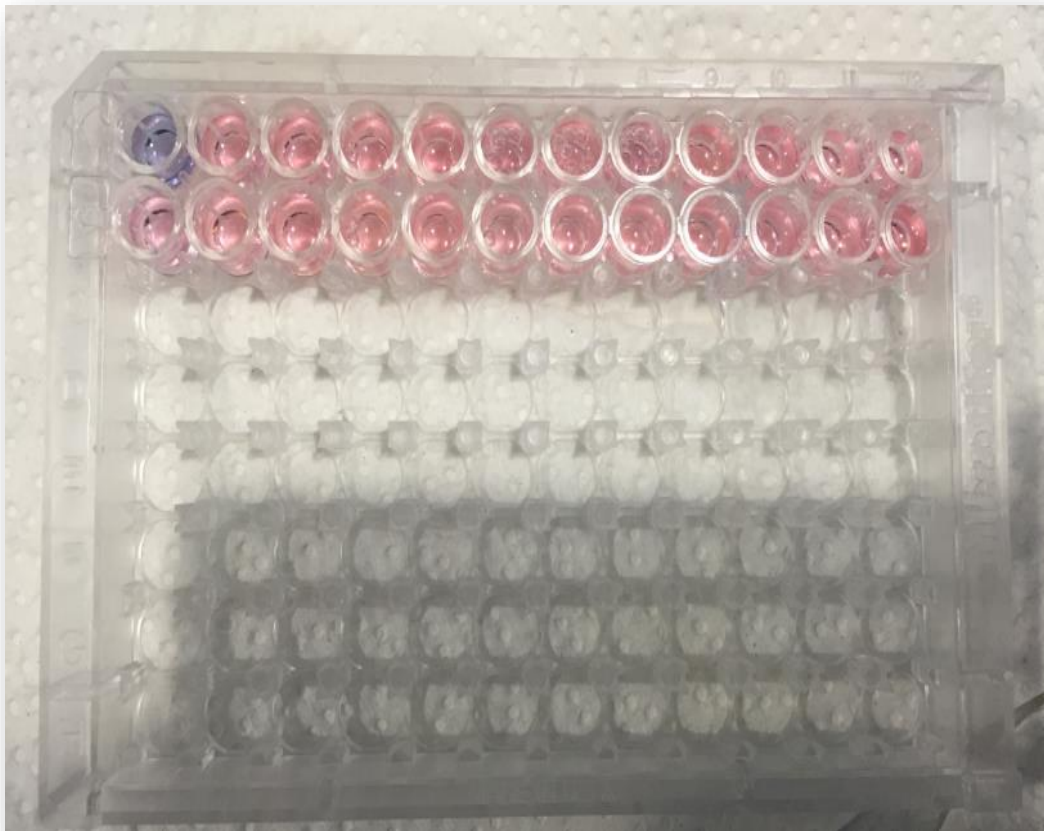
Figura 18. Ensayo inmunoenzimático ELISA tipo sándwich.



Nota: (González, 2007).

Con la figura 18, González, García, Fernández, Gago y Benito (2007), explican que el anticuerpo, en este caso el de color azul, está adherido al fondo del tubo de reacción. Cuando se añade la muestra, las moléculas de gluten visualmente en negro se unen a este. Seguidamente, se agrega el nuevo anticuerpo unido a una enzima y al añadir el reactivo final esta cataliza la reacción de formación de un producto coloreado en la mezcla.

Figura 19. Prueba ELISA.



Nota: Laboratorios Stein (2018).

El segundo tipo según González, García, Fernández, Gago y Benito (2007), son los ensayos competitivos:

En el ELISA competitivo se incuba la muestra con el anticuerpo para después añadir esta preparación sobre una superficie recubierta de antígeno (por ejemplo, gliadinas de trigo), de tal forma que se une a la superficie el anticuerpo libre no unido al gluten de la muestra. Finalmente se detecta la cantidad de anticuerpo libre; cuanto más anticuerpo libre es detectado, menos cantidad de gluten contiene la muestra. (p.17)

Los ensayos ELISA presentan puntos en los cuales la prueba se podría poner en duda como lo son la posibilidad de reacciones cruzadas entre proteínas estrechamente relacionadas y que pueden producirse falsos negativos cuando se desnaturalizan las proteínas por cambios de presión, temperatura o concentración de sales. (González, et al. 2007)

Tiras inmunocromatográficas

Como lo indica González, et al. (2007) es un método muy sencillo y rápido, similar a los test de embarazo. El gluten debe extraerse de la muestra de alimento, materia prima o medicamento utilizando una disolución de extracción. Seguido de la extracción de la muestra, esta se debe de aplicar sobre la tira inmunocromatográfica, la que posee los anticuerpos que reconocen el gluten, estas se encuentran unidas a esferas de látex con color.

Figura 20. Kit Quick Gliadin R5



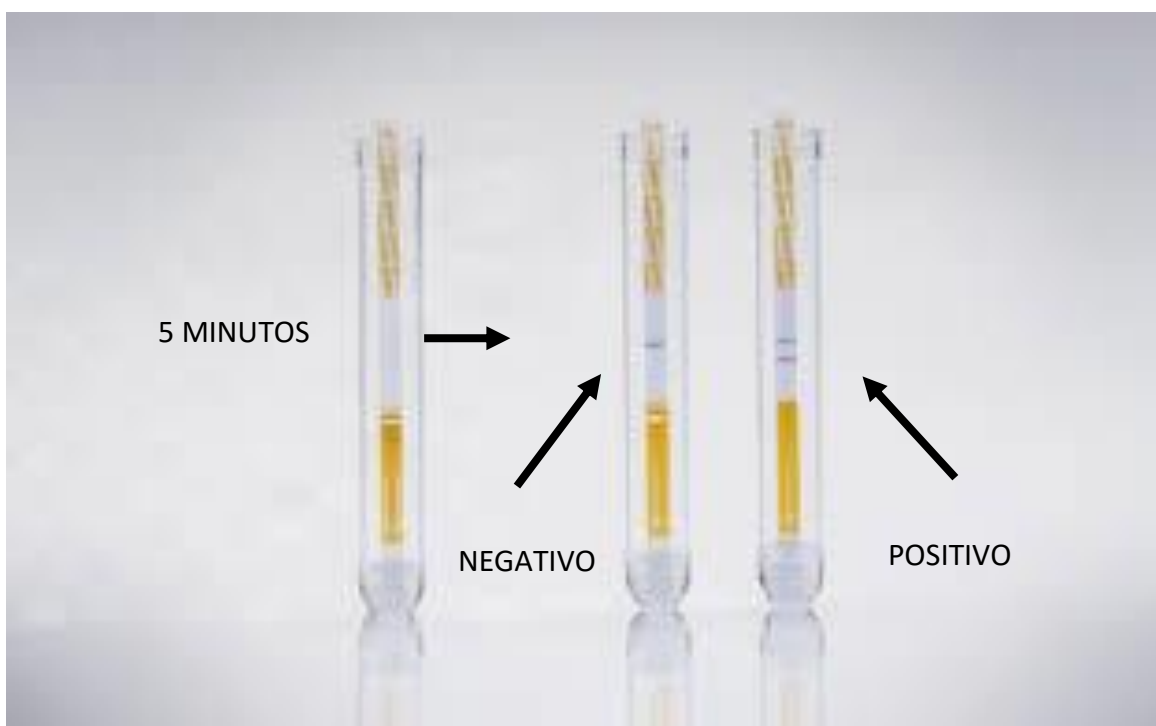
Nota: Analytical test kits to ensure gluten-free food (2015).

El gluten una vez unido a estos anticuerpos se desplaza por un proceso cromatográfico de separación. González, et al. (2007) explican que el gluten y el anticuerpo unido se inmovilizan en una región de la tira, donde se puede detectar la presencia del gluten como una banda coloreada. Las tiras permiten detectar el gluten sin necesitar complejo material de laboratorio, de tal manera que las empresas que disponen de laboratorio con pequeñas infraestructuras para tratamiento de muestras pueden realizar el análisis fácilmente. La detección ofrece un resultado, positivo o negativo, para el gluten pero no permite conocer su concentración.

Este método ha obtenido recientemente el reconocimiento Tipo I4 del Comité del Codex Alimentarius, sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras. Varias casas comerciales distribuyen los kits de detección de gluten basados en este, pues es el más sencillo y rápido

de todos, en un lapso de 5 horas puede brindar el resultado. Como punto en contra según González, et al. (2007) no permite cuantificar la cantidad de gluten presente, sin embargo posee una sensibilidad a este desde las 3ppm.

Figura 21. Interpretación de los resultados de la prueba Quick Gliadin R5



Nota: Imagen adaptada de Analytical test kits to ensure gluten-free food (2015).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se describe el tipo de investigación que se utilizó en el desarrollo del trabajo, asimismo se detallan las principales fuentes de información y se muestran las categorías para la medición de los resultados obtenidos y su respectivo análisis.

Enfoque

La presente investigación tendrá un enfoque cuantitativo, el cual según Hernández, Fernández y Baptista (2014) se define como:

El enfoque cuantitativo (que representa, como dijimos, un conjunto de procesos) es secuencial y probatorio. Cada etapa precede a la siguiente y no podemos “saltar” o eludir pasos. El orden es riguroso, aunque desde luego, podemos redefinir alguna fase. Parte de una idea que va acortándose y una vez delimitada se derivan de ella objetivos y preguntas de investigación, se revisa la literatura y se construye un marco o una perspectiva teórica. De las preguntas se establece la hipótesis y se determinan las variables; se traza un plan. (p.4)

Se recolectará información de los diferentes laboratorios farmacéuticos que poseen analgésicos antiinflamatorios no esteroideos libres de gluten de venta en Costa Rica, según el Ministerio de Salud.

Método

El método de la investigación en curso será no experimental y descriptivo. Hernández, et al. (2010) lo definen como:

Estudio descriptivo. Su objetivo es describir un fenómeno, una situación, un contexto o un evento, es decir, el investigador detalla cómo son y se manifiestan. Este busca “especificar las propiedades, características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis “(p.156)

La investigación en curso tiene como fin poder mostrar, tanto mediante los resultados obtenidos con la recolección de la información brindada por las diferentes laboratorios farmacéuticos, que posean patentes registradas en Costa Rica de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, como por medio de la página de internet del Ministerio de Salud, aquellas patentes que representen una alternativa terapéutica segura para la población

Las fuentes de investigación serán los laboratorios farmacéuticos que poseen patentes de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos reportados ante el Ministerio de Salud y de venta en Costa Rica actualmente.

Será excluida toda aquella documentación que no posea carácter científico, como correos electrónicos, cartas, declaraciones juradas, certificaciones o pruebas a producto terminado que no estén en el idioma español o en inglés y que no posean material sobre enfermedad celíaca, gluten, excipientes utilizados en la formulación de medicamentos, materias primas, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, o bien, pruebas de control de calidad a producto terminado que sean mayores a 10 años de antigüedad.

Variables

En el siguiente apartado se detallan las variables de análisis necesarias para la elaboración de los resultados, correspondiente discusión y conclusiones de la presente investigación.

Tabla 3. Variables del método

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental
Legislación de la cantidad máxima de gluten permitido en alimentos y medicamentos en Costa Rica y otros países del mundo.	Para la presente investigación la legislación de la cantidad máxima permitida de gluten es un conjunto de leyes por las cuales se regula un estado o una actividad determinada, en este caso la cantidad máxima de gluten para consumo humano permitido por país.	Se analizará por medio de la información que exista en el país, si contienen o no gluten, son altos o bajos sus niveles y el año.	Se analizará por medio de un cuadro comparativo.
Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Para la presente investigación según Page, Curtis y Sutter (2008), los AINES son grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente. (p.309)	Se analizará por medio de un principio activo, de la patente, la forma farmacéutica y por el laboratorio farmacéutico.	Se analizará por medio de un cuadro comparativo.

<p>Alternativa terapéutica segura para la población celíaca.</p>	<p>Para la presente investigación, una alternativa terapéutica segura son aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible muestra que son seguros para la población celíaca.</p>	<p>Se analizará por medio de certificaciones, pruebas de producto terminado, principio activo, de la patente, forma farmacéutica y por el laboratorio farmacéutico.</p>	<p>Se analizará por medio de un cuadro comparativo.</p>
--	--	---	---

Elaboración propia (Quiros, 2018)

Procedimiento de recolección de datos y análisis de los datos

En cuanto a la recolección y análisis de los datos de la investigación se tomó como referencia la base del Ministerio de Salud del año 2018 y de los datos recolectados en los distintos laboratorios farmacéuticos, de las diferentes legislaciones a nivel mundial respecto de la cantidad máxima permitida de gluten según el país, de la cual de forma observacional se analizarán las variables y la relación que existe entre cada una de ellas.

Fase 1: Recolección de datos de las Legislaciones.

Se toma de la legislación de siete diferentes países que contemplan dentro de sus leyes las cantidades máximas permitidas de gluten, según su normativa actual vigente, su año de creación, sus productos libres o bajos en gluten.

Fase 2: Recolección de base de datos.

Se sustenta en la base de datos del Ministerio de Salud durante el año 2018 y se extrae de ella la mayor cantidad de asuntos de importancia que serán utilizados en la investigación.

Fase 3: Recolección de los datos de los diferentes Laboratorios.

Se recolecta la información de los laboratorios farmacéuticos por medio de visitas guiadas a tres de ellos, correos electrónicos y entrevistas personales a los representantes de cada uno. Se extraen las diferentes certificaciones y la mayor cantidad de datos de importancia que serán utilizados en la investigación.

Fase 4: Análisis descriptivo por cada una de las variables

Se procede a tomar las variables seleccionadas como objeto de estudio y se realiza un análisis descriptivo de cada una de ellas.

Fase 5: Comparación entre variables

Se toman las variables destacadas y se realiza una comparación entre ellas para determinar las diferencias y semejanzas que comparten.

Fase 6: Enfatización de las variables

Priorizar las variables que generan mayor impacto en la investigación, las cuales desencadenan la problemática en estudio.

Fase 7: Desarrollo de la Lista de medicamentos.

Se desarrolla una lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos seguros para la población celiaca, la cual surge del análisis de los resultados obtenidos por medio de una tabla con el nombre del laboratorio farmacéutico, el principio activo, la patente y la forma farmacéutica.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La cantidad máxima de gluten que pueden contener los alimentos para consumo de la población celíaca se encuentra establecida por el CODEX Alimentarius, este ente regulador indica como límite máximo de gluten 20 mg/kg para considerar los alimentos como libres de gluten. Sin embargo, las normativas varían dependiendo de las leyes de cada país específicamente. El CODEX Alimentarius hace referencia a dos categorías de alimentos para enfermos celíacos, la primera son los alimentos libres de gluten, estos no exceden los 20mg/kg y la segunda cataloga a aquellos que están entre 20mg/kg a 100 mg/kg como reducidos en gluten.

Se realiza un análisis de las diferentes normativas sanitarias de siete países incluido Costa Rica, sobre la cantidad de gluten permitida en alimentos y medicamentos para personas celíacas, el análisis se lleva a cabo mediante la investigación y comparación de las normativas sanitarias, así como por medio de los lineamientos establecidos por el CODEX Alimentarius creado en 1979, asimismo por las normas establecidos por la FDA, que definen como libre de gluten a aquellos alimentos y/o medicamentos con un máximo de 20mg/kg.

Se investiga la legislación vigente de cada país, incluyendo los requisitos técnicos y sanitarios que estos aplican a la comercialización de medicamentos y alimentos libres de gluten. Se observa una similitud en cuanto a la regulación de los productos libres de gluten, pero estos difieren en cuanto a la cantidad de mg/kg permitido.

Las medidas utilizadas en cada país deben contar con el aval técnico científico que justifique su aplicación, así mismo el acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio (OTC), que reconoce el derecho de los países a adoptar las normas y reglamentos que consideren apropiados para la protección de la vida o de la salud de las personas y de los animales, así como para la preservación de los vegetales. No se sabe con exactitud de qué forma estos países definen los límites máximos de gluten presentes en sus productos, únicamente en sus leyes especifican un número determinado, sin dar detalle de la manera en la cual se toma esta directriz.

Tabla 4. Análisis comparativo de contenidos de gluten en países alrededor del mundo.

País	Libres de gluten	Bajos en gluten	Año
España	20ppm	<20 a 100ppm	1992
Argentina	10ppm	NA	2009
Australia	0ppm	<20ppm	2008
Nueva Zelanda	0ppm	<20ppm	2008
Chile	3ppm	NA	2015
Estados Unidos	20ppm	<20 a 100ppm	2008
Costa Rica	20ppm	NA	2014

Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

Australia y Nueva Zelanda distinguen como medicamentos y alimentos libres de gluten a aquellos que no contienen gluten detectable y como bajos en gluten a los que no superan los 20 mg/kg. En Argentina el máximo permitido por el Código Alimentario Argentino es de 10 mg/kg para “alimentos libres de gluten”, lo que también se aplica a alimentos provenientes de los países miembros del MERCOSUR.

En España así como en Estados Unidos se mantienen en 20ppm, siguiendo la normativa de los parámetros establecidos por el CODEX Alimentarius, Chile es uno de los países con la cifra más baja de gluten permitido en sus productos, pero con apenas una legislación vigente hace escasos 3 años. En Costa Rica se podría decir que su legislación en cuanto a gluten es un tema relativamente nuevo.

La Ley para la Atención de la Enfermedad Celiaca en Costa Rica se aprobó en el año 2011, sin embargo es vetada por el Poder Ejecutivo bajo el gobierno de la presidenta Laura Chinchilla. En vista de la importancia de la ley se dictan una serie de directrices y adicionalmente se norma el CODEX alimentario para Costa Rica, en otras palabras se establece la norma técnica que define qué es un producto libre de gluten. Nuestro país ya había participado activamente desde el año 2006 en las disposiciones de este código, por esa razón se dan previo al estatuto.

La ley se resella en el año 2015 bajo el gobierno del presidente Luis Guillermo Solís, la Asamblea Legislativa establece que debe de ser aprobada, es por lo que las normas o

directrices existían antes que la ley y su reglamento actualmente no se ha publicado, pues está siendo confeccionado.

La cantidad de gluten máxima establecida y permitida en Costa Rica se rige por ahora según lo lineamientos del CODEX alimentario (<20ppm) y es el encargado de velar por las certificaciones concernientes a alimentos. Por el momento no existe un ente regulador que vele por el cumplimiento de esta ley, en cuanto a materia de medicamentos se refiere, se espera que 2 años sea el mismo CODEX el que se encargue de realizar las certificaciones.

Los laboratorios farmacéuticos se ven obligados a registrar sus medicamentos ante el Ministerio de Salud, con lo cual según la Ley para la Atención de la Enfermedad Celiaca en Costa Rica, deben de especificar si su producto posee o no gluten, para esto el Ministerio únicamente les solicita la fórmula cualitativa y cuantitativa de los productos, para poder ingresarlos bajo el concepto o la leyenda “libre de gluten”.

Esta entidad no solicita pruebas físico-químicas de los medicamentos, o certificaciones de la planta como laboratorio libre de gluten, tampoco certificaciones de materias primas, pruebas de detección de gluten o pruebas antigliadina a los productos terminados, que puedan confirmar o corroborar que efectivamente los medicamentos inscritos como libres de gluten cumplan con las especificaciones de la ley.

La información tanto para el público como para los profesionales en salud, en cuanto a medicamentos libres de gluten o seguros para la población celíaca se puede solicitar al Ministerio de Salud, el cual cuenta con una página de internet llamada www.registrelo.go.cr de fácil y rápido acceso, donde el usuario puede buscar, ya sea según el principio activo o la patente que desee, además se especifica la forma farmacéutica, si el lote y el fabricante del mismo se encuentra vigente en el país.

Cabe destacar, adicionalmente, que los laboratorios Genfar así como el laboratorio Chemo, a pesar de no poseer analgésicos antiinflamatorios no esteroideos registrados como libres de gluten ante el Ministerio de Salud, expresaron poder facilitar las certificaciones y cartas en las cuales confirman que sus productos están libres de la sustancia.

En cuanto al tema de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos a continuación se muestra un cuadro con todos ellos, por principio activo y patente, reportados al Ministerio de Salud como medicamentos libres de gluten, su forma farmacéutica y fabricante.

Tabla 5. Analgésicos antiinflamatorios reportados al Ministerio de Salud como libres de gluten

Principio Activo	Patente	Forma Farmacéutica	Laboratorio
Ácido acetil-salicílico	Aspirina® (cardioaspirina , aspirina de niños, cafiaspirina)	Tabletas	Bayer
	Alka-Seltzer®	Tabletas efervescentes	Bayer
Ibuprofeno	Motrin®	Suspensión oral	Pfizer
	Advil®	Tabletas	Pfizer
	Iprofene®	Suspensión oral	Global Farma
	Dorival®	Granjeas y tabletas 200mg	Bayer
	Ibuprofeno	Tabletas recubiertas	Calox
	Ibuprofeno	Tabletas /capsulas gel	MK
	Ibuprofeno	Tabletas	La Santé
Naproxeno Sódico	Aleve®	Capsulas de gelatina	Bayer
	Aleve Max®	Tabletas recubiertas	Bayer

	Aponaprona ®	Tabletas recubiertas	Apotex
	Pronol ®	Tabletas recubiertas	Stein
	Dolofen ®	Tabletas recubiertas	Newport
	Apranax ®	Tabletas recubiertas	Grunenthal
	Naproxeno Sódico	Tabletas recubiertas	La Santé
Flurbiprofeno	Ansaid ®	Granjeas	Pfizer
Ketoprofeno	Biprofenid ®	Comprimidos de liberación retardada	Sanofi
	Profenid ®	Gel 2.5%	Sanofi
Loxoprofeno	Loxonin ®	Tabletas	Daiichi Sankyo
Dexketoprofeno	Enantyum ®	Tabletas	Menarini
	Analges ®	Solucion oral	Lisan
	Dalivium ®	Tabletas	Gutis
	Dekofen ®	Tabletas	Raven
	Dolodextro ®	Tabletas recubiertas	Newport
	Merlix ®	Tabletas recubiertas / Inyectable	Unipharm
	Miracox ®	Solucion oral /inyectable	Stein

Nimesulida	Severin ® NF	Tabletas/ suspensión	Chinoín
Diclofenaco Sódico	Astefin ®	Capsulas	Newport
	Voltaren ®	Comprimidos recubiertos/gel /granjeas /supositorios	Novartis
	Berifen ®	Tabletas 75mg/gel	Acino pharma
Diclofenaco Potásico	Cataflam ®	Grageas, tabletas, suspensión oral	Novartis
	Flamydol ®	Tabletas retard/ gotas	Unipharm
	Dolflam®	Tabletas Recubiertas/go tas/ gel	Global farma
	Dioxaflex®	Suspensión	Bago
	Dicloxacal ®	Inyectable	Novoxal farma
	Oxa®	Comprimidos	Rowe
	Oxa 1®	Comprimidos	Rowe
	Oxa Forte®	Comprimidos	Rowe
	Nirapel®	Comprimidos recubiertos	Rowe
	Katafenac®	Tabletas	Gutis
Ketorolaco	Dogenal ®	Tabletas /inyectable	Asofarma

	Ketall ®	Tabletas recubiertas	Global farma
Sulindaco	Sulindaco ®	Tabletas	Lisan
Indometacina	Fladecin. ®	Tabletas	Gutis
Clonixinato de lisina	Dorixina ®	Comprimidos	Mega Labs
Ácido mefenámico	Ponstan ®	Tabletas	Pfizer
Piroxicam	Feldene ®	Gel/ inyectable	Pfizer
	Feldene Flash ®	Tabletas	Pfizer
	Piroxicam®	Cápsulas	La Santé
Metamizol	Lisalgil®	Tabletas / inyectable	Boehringer Ingelheim
	Neomelubrina ®	Tabletas	Sanofi
Etoricoxib	Arcoxia ®	Comprimidos recubiertos 60, 90 y 120mg	Merck Sharp & Dohme
	Exinef ®	Comprimidos recubiertos, 60, 90 y 120 mg	Merck Sharp & Dohme
	Newcoxib ®	Tabletas recubiertas	Newport
	Tory ®	Tabletas	Square

	Etoricoxib ®	Tabletas 120mg	Calox
Celecoxib	Celebra ®	Cápsulas	Pfizer
	Valdyne ®	Capsulas 200 y 400mg	Pfizer
	Celecoxib ®	Capsulas	La Santé
Parecoxib	Valdure ®	Polvos liofilizados	Pfizer
Meloxicam	Mobicox ®	Solucion inyectable/ tabletas	Boehringer Ingelheim
	Reumafen ®	Tabletas	Gutis
	Relator ®	Tabletas	Newport
	Meloxicam	Tabletas	Calox
	Meloxicam	Tabletas dispersables	La Santé
Acetaminofén	Tylenol ®	Suspensión y tabletas	Janssen- Cilang
	Tylex Flu ®	Tabletas	Janssen- Cilang
	Winasorb ®	Tabletas y gotas	Sanofi
	Panadol ® Niños, noche, sinusitis, ultra, multi síntomas, mujer	Tabletas	GlaxoSmith Kline

Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

Actualmente 30 laboratorios farmacéuticos se encuentran registrados ante el Ministerio de Salud como fabricantes de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, reportados como libres de gluten, las tabletas son las que se presentan con mayor frecuencia como libres de gluten, seguidas por los comprimidos recubiertos y las cápsulas. No se encontraron datos concernientes a formas farmacéuticas bebibles.

Estos establecimientos no se encuentran en la obligación, ante el Ministerio de Salud, de presentar pruebas físico-químicas que respalden que sus patentes están libres de gluten. Este ente únicamente les solicita la fórmula cualitativa y cuantitativa para realizar el registro, confiando en que sean los propios laboratorios los que se encarguen de velar por la correcta formulación y manufactura de sus productos, así como de sus correspondientes pruebas de control de calidad y etiquetado.

En reiteradas ocasiones los laboratorios expresaron que la leyenda “libre de gluten” no se encuentra en la monografía, porque las autoridades regulatorias en Costa Rica no lo han solicitado. En tres laboratorios indicaron que si en las contraindicaciones del medicamento contenido en el prospecto no se especifica que no es apto para enfermos celíacos, este podrá ser consumido por ellos, lo cual tiende a confundir al consumidor.

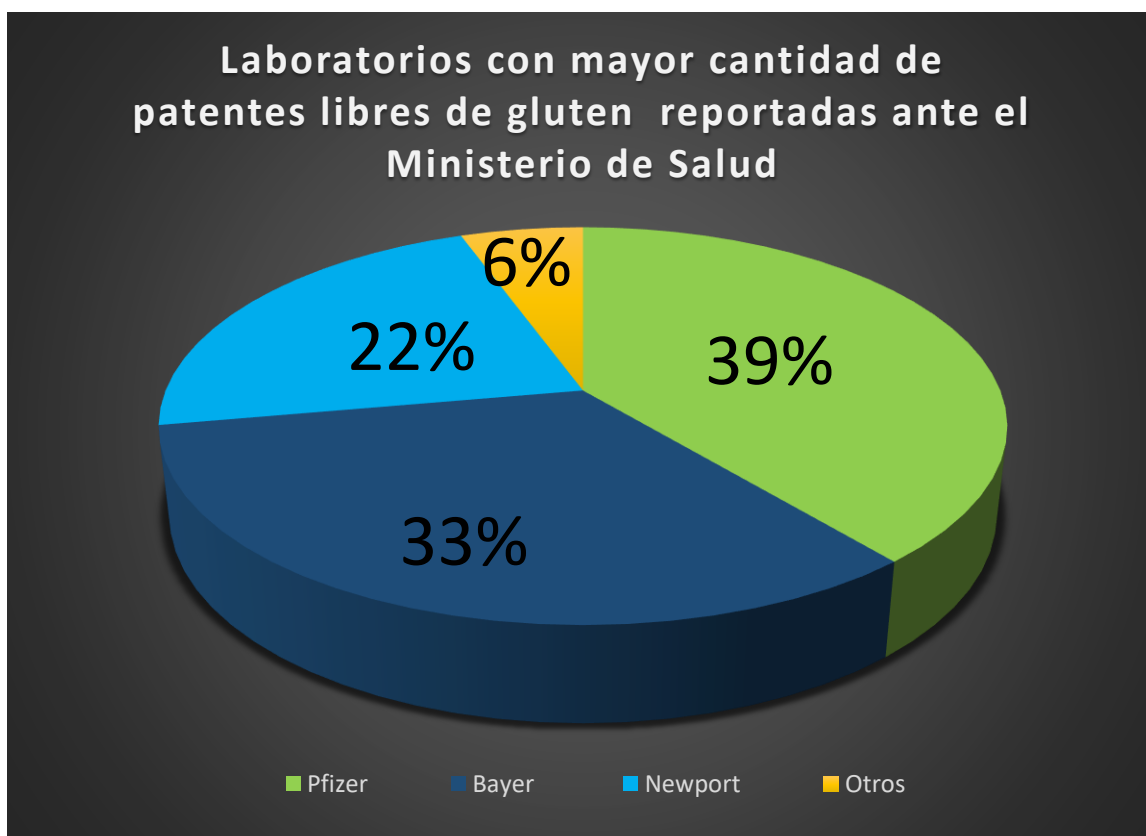
Lo mismo ocurre respecto de la cantidad de excipientes contenidos en el medicamento, ya que en la mayoría de prospectos de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos consultados, al verificar su formulación indican “c.s.p”, lo que quiere decir que no especifican qué tipo de excipientes son utilizados en la formulación del producto. Colocando en el etiquetado únicamente c.s.p (cantidad suficiente para), se presenta un problema para los consumidores, al no saber específicamente cuáles productos están ingiriendo, y en los farmacéuticos al no poder evacuar las dudas de la población respecto del tema.

Uno de los factores determinantes en el cumplimiento o no del etiquetado de los medicamentos es el económico, que en la industria farmacéutica representa un gasto elevado en el cual no vale la pena incurrir por varios motivos, como lo son el hecho de que la población celíaca abarca únicamente el 1- 2% aproximadamente, lo cual no es rentable; el segundo motivo es por las complicaciones para editar el prospecto o variar el empaque ante el Ministerio de Salud, ya que cualquier cambio en estos debe de ser aprobado por este ente.

Es importante destacar que los laboratorios Menarini, Stein y Newport expresan que es necesario no solo adaptarse a la Ley para la Atención de la Enfermedad Celiaca en Costa Rica por sus lineamientos, sino también el hecho de que adoptar estas normas le brinda a sus productos un valor agregado, y demuestran así su preocupación por velar por la calidad de vida de la población en cuanto a medicamentos se refiere.

En este caso con una norma relativamente nueva no se ha creado una estructura encargada de hacer cumplir ciertos detalles relacionados con la Ley para la Atención de la Enfermedad Celíaca en Costa Rica, en cuanto a formulación y etiquetado de los medicamentos, por este motivo el Ministerio de Salud es el único que cuenta con la información del contenido de gluten, por ahora.

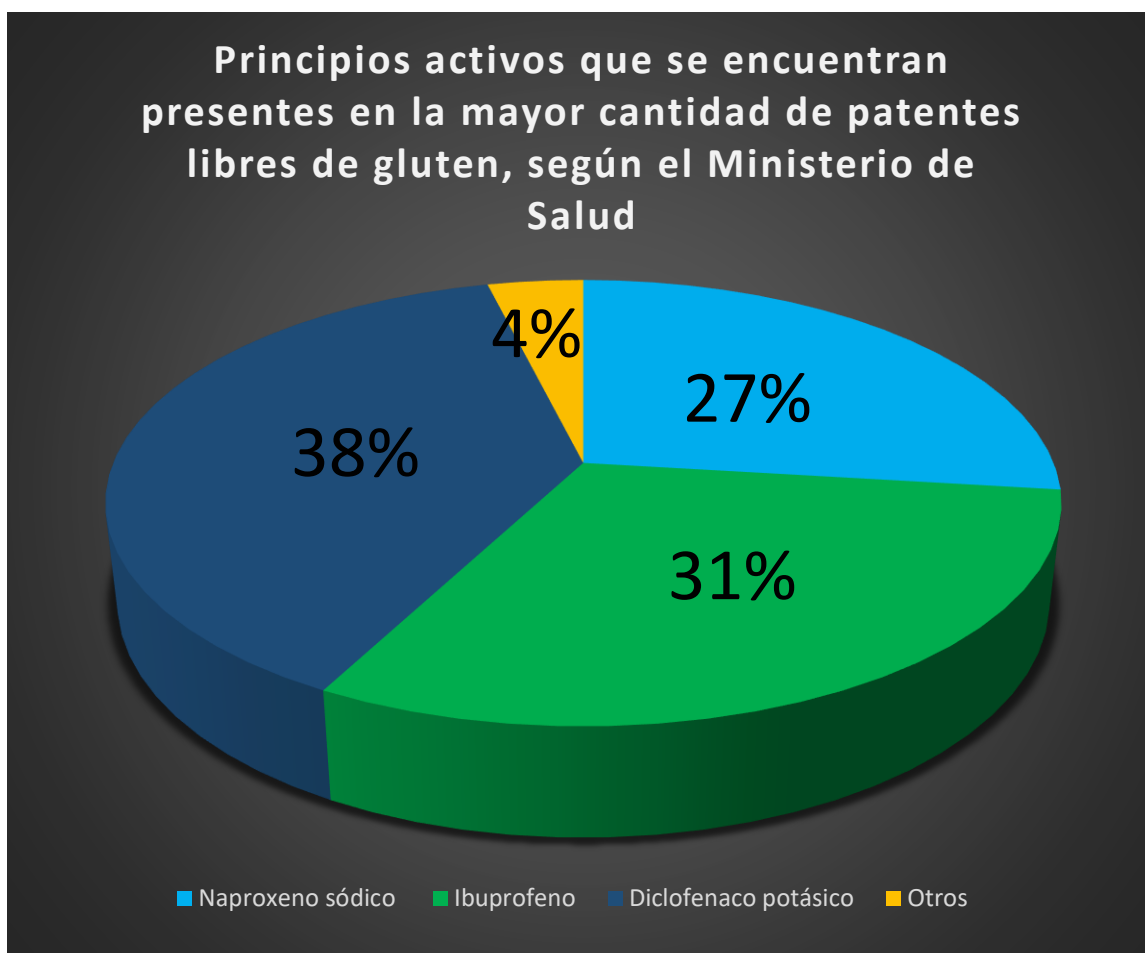
Figura 22. Laboratorios con mayor cantidad de patentes libres de gluten reportadas ante el Ministerio de Salud



Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

De los 30 laboratorios que poseen analgésicos antiinflamatorios no esteroideos libres de gluten reportados ante el Ministerio de Salud, el que presenta más patentes registradas es Pfizer con siete, representando un 38% del total de registradas; en segundo lugar está Bayer con seis, las cuales forman el 33% y en tercer lugar el laboratorio Barly, que en este caso es el fabricante del distribuidor Newport, con cuatro, aportando el 22%. El 7% restante representa a los laboratorios farmacéuticos con un número inferior de patentes reportadas.

Figura 23. Principios activos que se encuentran presentes en la mayor cantidad de patentes libres de gluten, según el Ministerio de Salud.

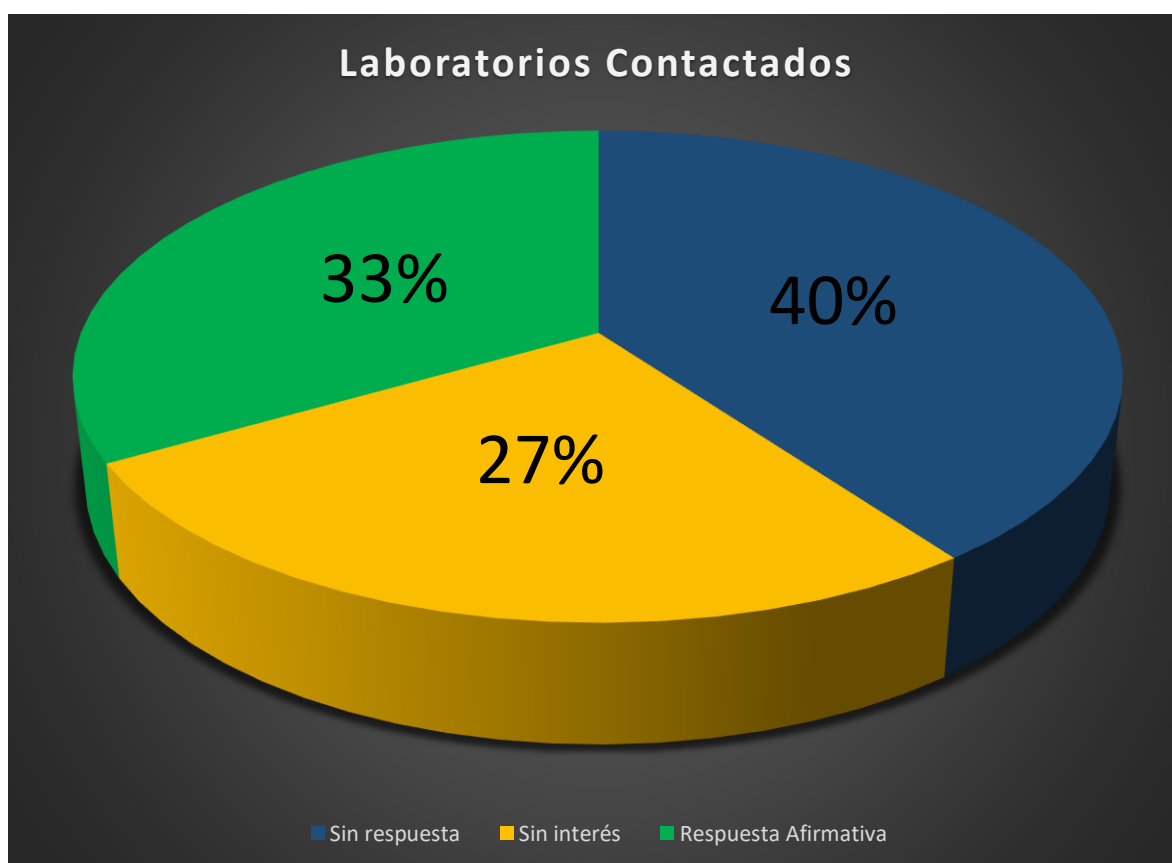


Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

Sobre las patentes reportadas como libres de gluten encontramos al diclofenaco potásico como el principio activo que se encuentra presente en la mayor cantidad de las registradas, en este caso diez patentes representando el 38%, seguido por el ibuprofeno con ocho, el 31% y el naproxeno sódico con siete, a disposición de la población celíaca como alternativa terapéutica eficaz y segura, indicando un 27%, el 4% restante se encuentra distribuido entre los diferentes principios activos que poseen menos patentes que los anteriores, uno o dos por principio activo.

Con la información suministrada por la página del Ministerio de Salud se obtuvo el nombre de los laboratorios farmacéuticos por contactar, a los cuales se les solicitó información en cuanto a sus diferentes medicamentos, planta de fabricación, pruebas de laboratorio y etiquetado.

Figura 24. Laboratorios contactados.



Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

Se contactó a los 30 laboratorios farmacéuticos inscritos ante el Ministerio de Salud por medio de correos electrónicos, así como a los visitantes médicos que representan a dichos establecimientos, 12 de ellos no dieron respuesta (40%), 10 laboratorios presentaron una respuesta positiva, brindando diferentes tipos de información acerca de certificaciones de materias primas, certificaciones de la planta, pruebas a sus productos terminados, así como cartas asegurando la confiabilidad de sus patentes respecto del gluten, representando un 33%.

Por último 8 laboratorios brindaron una respuesta negativa (27%), indicando por medio de correo electrónico o de forma verbal no estar interesados en participar de la investigación debido a políticas de privacidad de la empresa, así como por la cantidad de plantas distribuidas alrededor del mundo y la dificultad que representa solicitar la información requerida. Otros laboratorios manifestaron no ser libres de gluten, sin embargo ante el Ministerio de Salud sus productos están reportados como tales, esto por sus fórmulas cualitativa y cuantitativa.

Figura 25. Clasificación de la documentación aportada por los laboratorios farmacéuticos.



Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

Para la investigación se les solicitó a los diferentes laboratorios farmacéuticos documentación, de los diez interesados en brindar su información uno mostró la certificación de la planta donde fabrican sus productos, dos presentaron los resultados de las pruebas realizadas al producto terminado, tres expusieron las certificaciones de las materias primas de sus proveedores, de ellos dos son los mismos en presentar las pruebas de producto terminado y uno solamente la certificación de materias primas. Por último seis laboratorios enviaron documentos, los cuales se recibieron por medio de correo electrónico, en los que expresan que sus productos se encuentran exentos de gluten.

En cuanto a las certificaciones de la planta de fabricación y su importancia dentro de la investigación, se determina que son los documentos que poseen mayor credibilidad y aprobación científica, ya que para que el laboratorio farmacéutico sea acreditado como libre de gluten debe de cumplir con una serie de requisitos, estos dependerá del ente que los certifique, ya que las disposiciones pueden variar.

Los requisitos son un número de pasos en los que se evalúa la compra de materias primas, el transporte de las mismas y el equipo que poseen; se validan procedimientos y una serie de procesos para determinar que la planta cumple con lo necesario. En este momento en Costa Rica un laboratorio farmacéutico se encuentra realizando las modificaciones necesarias en la planta, para poder ser el primero con esta certificación a nivel nacional, documento que sería brindado por una empresa canadiense encargada de evaluar y acreditar este tipo de plantas de manufactura.

En segundo lugar en cuanto a la importancia de la información, están todas aquellas pruebas que se le realizan al producto terminado, como lo son la prueba ELISA o por medio de tiras inmunocromatográficas, esto por la confiabilidad que poseen ambos métodos, logrando cuantificar hasta 3ppm en medicamentos o excipientes, brindando resultados científicamente eficaces y seguros. De los laboratorios consultados dos de ellos informaron sobre los procedimientos de las pruebas, así como imágenes de los resultados aplicados a sus productos.

En tercer lugar en orden de prioridad se incluyen las certificaciones de materias primas, esto porque aunque el producto se encuentre certificado, existen una serie de procesos por los cuales la materia prima podría verse afectada. Uno de los principales factores que

preocupa es el humano, el cual no se encuentra exento de errores. El aseguramiento del cumplimiento de correctas prácticas de confección, así como la adecuada validación de los procesos es importante en el producto terminado. Por esto se considera de primordial la aplicación de pruebas.

Seis de las diez empresas presentaron cartas en las cuales confirman que sus productos son libres de gluten, toda la información suministrada por los laboratorios farmacéuticos es tomada en cuenta para el análisis de la investigación, mas no como referencia para el desarrollo de la lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos libres de gluten, ya que no involucran información científica, pruebas cualitativas ni cuantitativas que respalden el estudio.

Figura 26. Información suministrada por los laboratorios farmacéuticos.



Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

Con cada laboratorio farmacéutico se tuvo la oportunidad de adquirir la información por diferentes medios, como lo son, contacto por correos electrónicos, reuniones y visitas a la planta de fabricación de los medicamentos, a continuación se especifica por laboratorio la información adquirida.

Stein

Laboratorios Stein se hallan ubicados en la Lima de Cartago, Costa Rica, poseen dentro de sus productos una amplia gama de formas farmacéuticas descritas como libres de gluten, lo expresan en su página oficial de internet <http://www.labstein.com/>, así mismo la mayoría de estos productos se encuentran reportados en la página de internet del Ministerio de Salud.

Se tuvo la oportunidad de visitar la planta, donde se mantuvo una reunión con la microbióloga Indra Galón, encargada de realizar las pruebas físico-químicas a los productos terminados. En esta reunión se expresó que Laboratorios Stein están actualmente realizando modificaciones en su planta para poder obtener la certificación libre de gluten, sería en este caso, la primera en Costa Rica en ser acreditada. En el apéndice 1 se pueden observar los requisitos que el *Gluten-Free Certification Program* solicita para brindar esta acreditación.

Por otra parte, se obtienen las muestras de las pruebas realizadas a los productos terminados mediante la técnica ELISA, pruebas que se pueden observar en el apéndice 2. Adicionalmente la doctora Galón especifica que Laboratorios Stein no fabrican ningún producto que contenga gluten en su formulación, por lo cual se podría decir que es una planta libre de gluten en su totalidad y que adicionalmente se aseguran de que sus materias primas no lo contengan. Apéndice 3.

Por toda la información brindada y por la documentación suministrada por este laboratorio, junto con las pruebas a producto terminado y a materias primas, se determina que los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de Stein, como Miracox ®, Pronol ® y Etoricox ® son aptos para conformar la lista de medicamentos libres de gluten, como alternativa terapéutica segura para la población celíaca.

Newport

Los productos de Newport son fabricados por laboratorios Barly, empresa ubicada en Santo Domingo, Santa Rosa, Heredia, Costa Rica. Y con el que se tuvo la oportunidad de realizar una visita a la planta, donde el Dr. Juan Carlos Morena, director de planta concedió una reunión junto con la Dra. Fressy Ramírez Solano, jefa del departamento de control de calidad.

En este caso ambos doctores expresan que laboratorios Barly no utilizan gluten en ningún medicamento, adicionalmente sus materias primas son certificadas y realizan pruebas a sus productos terminados, información que se puede confirmar en el apéndice 4. Dichas pruebas se realizan con las tiras inmunocromatográficas llamadas Kit RIDA Quick Gliadin R5, con las que se pueden detectar desde las 3ppm, tanto en productos alimenticios como en medicamentos y excipientes, el manual correspondiente se puede observar en el apéndice 5.

Adicionalmente la jefa de control de calidad explicó que el laboratorio realiza diferentes métodos de análisis para la detección de gluten en producto terminado y en materias primas, ambos procedimientos se pueden observar en el apéndice 6. Finalmente el Dr. Morena proporciona una imagen de una prueba realizada a los medicamentos Astezol® y Famodil®, esta se realiza con el kit RIDA Quick Gliadin, brindando dos resultados negativos para gliadina y un control positivo para Astezol®, la misma se realizó adrede para determinar si el Kit era eficaz. Apéndice 7.

Por los ensayos llevados a cabo y por la información adquirida de laboratorios Barly se determina que los analgésicos antiinflamatorios Relator®, Newcoxib®, Astefin®, Dolodextro® y Dolofen® cuentan con los requerimientos y la información científica necesarios para ser incluidos en la lista de medicamentos libres de gluten, como alternativa terapéutica segura para la población celíaca.

Menarini

Laboratorios Menarini se encuentran ubicados en Baldalona, Barcelona, España; por lo tanto se procede a contactar con el representante de Enantyum ® en Costa Rica, el Dr. Manuel Ilama, gerente de promoción y ventas. El Dr. Ilama brinda la certificación libre de gluten de la planta de fabricación de las tabletas de la patente Enantyum ®, dicha certificación se encuentra sellada y membretada. Apéndice 8.

El Dr. Ilama indica que la certificación corresponde única y exclusivamente a las tabletas, ya que las plantas que se encargan de desarrollar las distintas formas farmacéuticas se encuentran distribuidas por todo el mundo y la obtención de las certificaciones de las mismas tardaría meses en llegar a Costa Rica.

El atestado de la planta se define como un parámetro primordial en la presente investigación y representa una información científica basada en evidencia. Por lo tanto, se considera que el medicamento Enantyum ®, en su presentación de tabletas, se debe de incluir en la lista de medicamentos libres de gluten, como alternativa terapéutica segura para la población celíaca.

Calox

El laboratorio Calox posee una planta ubicada en Heredia y sus oficinas administrativas se encuentran en Calle Blancos, Goicoechea, Guadalupe, San José, Costa Rica. En este caso se tuvo la oportunidad de realizar una reunión con la Dra. Lucia Pupo, gerente de calidad del laboratorio.

Dentro de la información brindada por la Dra. Pupo se encuentran las certificaciones de las materias primas, tanto de los excipientes como de los principios activos utilizados en la fabricación de los medicamentos. Dentro de las certificaciones de excipientes la Dra. Pupo facilita, por medio de correo electrónico, las de los almidones que utilizan y de los principios activos Etoricoxib y del Dexketoprofeno, utilizados en la formulación de sus productos, estos se pueden observar en el apéndice 9.

También se realiza la consulta sobre la realización de pruebas a productos terminados, a lo cual la Dra. Pupo indica que este tipo de pruebas no se le realiza a los productos de Calox. Por lo tanto no se incluirán en la lista de analgésicos antiinflamatorios seguros para la población celíaca.

Pfizer

Los laboratorios Pfizer no poseen planta de fabricación en Costa Rica, sus oficinas administrativas se encuentran ubicadas en Escazú. El contacto se realiza por medio del Dr. Adrián Vargas representante del laboratorio y de la Dra. Cristina Castro del departamento de asuntos regulatorios.

El Dr. Vargas realiza la consulta sobre los productos a través de una página de internet, el correo es info.medica@pfizer.com. La respuesta a ella se obtiene por medio de un correo proveniente de la empresa, sin embargo por la carencia de información más científica, se contactó con la Dra. Castro, esta brindó una declaración jurada, en la que se especifica a los AINES Celebra ®, Feldene flash ®, Motrin ®, Ponstan ® y Valdine ®, como libres de gluten. apéndice 10.

La información suministrada es de gran importancia para la investigación, pero no cumple con los requisitos para poder incluir estos medicamentos dentro de la lista de medicamentos libres de gluten seguros para la población celíaca.

Asofarma

El laboratorio Asofarma tampoco posee planta de fabricación en Costa Rica, esta se ubica en Paraguay, por lo tanto, se contactó con la Dra. Teresita Astúa, representante de la patente Dolgenal ® en Costa Rica, quien solicitó información concerniente al producto, obtuvo respuesta de la Coordinación de Registros Sanitarios de los laboratorios Asofarma ubicados en Guatemala.

El documento recibido por medio de correo electrónico es una carta en la que se indica únicamente, que el medicamento Dolgenal ® es libre de gluten en su presentación de comprimidos recubiertos de 20mg. Apéndice 11. Sin embargo, no es suficiente para tomar en cuenta este producto como un medicamento libre de gluten y seguro para la población celíaca.

Chinoín

Laboratorios Chinoín no poseen planta de fabricación en Costa Rica, ni oficinas administrativas, estas se encuentran en México, por lo cual se contacta con la Dra. Ariana León, representante de Severin NF®, quien nos facilita un correo electrónico que los laboratorios le brindaron indicando cuales medicamentos se encuentran libres de gluten.

Mediante correo, el laboratorio especifica que los principios activos, así como los aditivos utilizados en la formulación de los diversos medicamentos son de origen sintético y obtenidos por síntesis orgánica, por lo que no tienen procedencia del trigo, centeno, cebada o arroz, así mismo dentro de la lista se encuentra el medicamento Severin NF® en sus presentaciones de tabletas y suspensión indicado como libre de gluten. Esta información se encuentra en el apéndice 12.

Como en los casos anteriores la información proporcionada por laboratorios Chinoín no presenta los parámetros requeridos para poder incluir dentro de la lista al Severin NF®, como un producto libre de gluten y seguro para la población celíaca.

Bayer

El laboratorio Bayer no posee planta de fabricación en Costa Rica, por lo tanto, se realizó el contacto por medio del Dr. Ricardo Campos visitador médico que representa al laboratorio. El Dr. Campos por medio de un correo electrónico realizó la consulta por la página infomed.camcar@bayer.com, donde el medical advisor Herbert Vides le responde que los medicamentos no poseen gluten y la información no se encuentra disponible en los

prospectos o monografías de los productos, porque las autoridades costarricenses no lo solicitan. La información se puede corroborar en el apéndice 13.

Los productos de laboratorios Bayer no pueden ser utilizados para la conformación de la lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos seguros para la población celíaca, ya que carecen de carácter científico.

Square

El laboratorio Square se encuentra en Bangladés, por lo que se realizó la consulta por medio de una entrevista con el Dr. Luis Brenes, representante de la patente TORY® en Costa Rica. El Dr. Brenes facilitó una carta, por medio de correo electrónico, en la cual se especifican los excipientes utilizados en la formulación del medicamento. Este correo se encuentra disponible en el apéndice 14.

Con la información brindada por el Laboratorio Square no es posible incluir el medicamento mencionado en la lista, pues carecen de la información científica necesaria para la presente investigación.

MSD

El laboratorio MSD ubica sus oficinas en Panamá, por lo tanto se contacta con el Dr. Alonso Ortiz, visitador médico de Arcoxia®, quien realiza la consulta en las oficinas administrativas, y por medio de ellas facilita una carta en la que se hace constar que el medicamento Arcoxia® es libre de gluten en todas sus presentaciones (30, 60, 90 y 120mg), lo cual se puede corroborar en el apéndice 15. Adicionalmente se adjunta la circular del producto en la que se hace constar que el medicamento según su formulación es libre de gluten, esta se encuentra en el apéndice 16.

Los productos de laboratorios MSD no pueden ser utilizados para la conformación de la lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos seguros para la población celíaca.

Lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos seguros para la población celíaca

La lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, seguros para la población celíaca, se elaboró con base en la información suministrada por los diferentes laboratorios farmacéuticos que colaboraron con la presente investigación. Los parámetros en los cuales se basa la lista son certificaciones de planta y certificaciones de materias primas que se acompañen de las debidas pruebas realizadas al producto terminado.

Estos parámetros son contemplados como determinantes por su alta confiabilidad, no se puede determinar si un medicamento es libre de gluten o no únicamente porque su fabricante así lo refiere. La lista está desarrollada única y exclusivamente con información fundamentada en evidencia certificada. A continuación se presenta el cuadro de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos libres de gluten, como alternativa terapéutica segura para los enfermos celíacos, el listado incluye el laboratorio farmacéutico, el principio activo, la patente y la forma farmacéutica que se determinó como libre de gluten.

Tabla 6. Lista de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos libres de gluten, como alternativa terapéutica segura para la población celíaca.

Laboratorio	Principio activo	Patente	Forma Farmacéutica
STEIN	Dexketoprofeno	Miracox®	Tabletas 25mg
	Naproxeno Sódico	Pronol®	Tabletas recubiertas de 220mg y 550mg
	Etoricoxib	Etoricox®	Tabletas de 120mg

MENARINI	Dexketoprofeno	Enantyum®	Tabletas de 25mg
NEWPORT	Meloxicam	Relator®	Tabletas de 15mg
	Etoricoxib	Newcoxib®	Tabletas 120mg
	Diclofenaco Sódico	Astefin®	Cápsulas de 100mg
	Dexketoprofeno	Dolodextro ®	Tabletas de 25mg
	Naproxeno Sódico	Dolofen ®	Tabletas recubiertas 550mg

Nota: Elaboración propia (Quirós, 2018).

De los 10 laboratorios analizados únicamente tres cumplen con los parámetros fijados como determinantes para que sus medicamentos se puedan incluir en la lista anterior, el principio activo presente en la mayor cantidad de patentes disponibles en el mercado para la población celíaca es el dexketoprofeno, presente en 3 patentes u opciones seguras para los pacientes. La forma farmacéutica predominante son las tabletas, porque es la presentación de la cual el laboratorio correspondiente brindó la certificación.

Por ejemplo, el laboratorio Menarini mostró la certificación de la planta que desarrolla el producto dexketoprofeno cuya patente es Enantyum ®, la planta se encuentra en España, la cual es única y exclusivamente para fabricación de tabletas. Los laboratorios Stein y Newport presentaron las pruebas a sus productos terminados únicamente de tabletas y cápsulas, por este motivo no se pudo asegurar que las demás formas farmacéuticas en las que se presenten los principios activos sean una alternativa segura para los pacientes celíacos.

Llama la atención que dos laboratorios farmacéuticos registrados como libres de gluten ante el Ministerio de Salud, al ser consultados por medio de sus visitantes médicos manifestaron que desconocían si sus productos poseen o no gluten, así mismo no tenían conocimiento de que las patentes y los laboratorios a los que ellos representan se encuentran registrados en el Ministerio de Salud como libres de gluten y aseguraron no poseer información alguna al respecto.

Los datos obtenidos en esta investigación aportan elementos que destacan los retos en la obtención de este tipo de medicamentos. Pocas empresas informaron que sus productos son libres de gluten y la mayoría indicó no estar interesados en el tema, lo que es una situación preocupante, como profesionales en salud es nuestro deber velar por la salud de la población en general.

La falta de información por parte de las casas farmacéuticas sobre sus productos conlleva consecuencias para el paciente, el farmacéutico y el médico, porque deben comunicarse periódicamente con el fabricante para asegurarse de que no ha cambiado la situación de un producto determinado. Si dichos laboratorios cumplieran con los requisitos que establece la Ley sobre la Enfermedad Celíaca en Costa Rica y se etiquetaran correctamente todos los medicamentos libres de gluten, se podría mejorar la calidad de vida de la población celíaca.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Con la investigación realizada sobre los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de venta en Costa Rica se determinó que, de los setenta y nueve medicamentos analizados únicamente nueve se pueden ofrecer como una alternativa terapéutica segura para su uso en pacientes celíacos.

En comparación con la normativa internacional analizada, Costa Rica presenta uno de los límites más altos de gluten permitido en alimentos y medicamentos, tanto para la población celíaca como para las personas alérgicas al gluten, convirtiéndose en una problemática para el sector salud.

Se requiere mayor investigación en los parámetros de calidad, en el control del contenido de gluten en los medicamentos que complementen a la legislación vigente en Costa Rica, así como la necesidad de la creación de un ente que se encargue de acreditar, regular y velar por el control dentro de los laboratorios farmacéuticos, desarrollando una serie de lineamientos que deban de cumplir.

Solo tres de los treinta laboratorios farmacéuticos reportados ante el Ministerio de Salud, que indicaron tener una política de producción de medicamentos libres de gluten, presentaron pruebas certificadas y basadas en evidencia científica.

Muchos de estos laboratorios no pudieron demostrar que sus productos cumplen con los requisitos establecidos por la ley, respecto de las pruebas que se deben de aplicar a sus productos, así como los lineamientos para el debido etiquetado.

Es preocupante que los laboratorios brinden una información sin contar con datos científicos o pruebas que la respalden, para corroborar que los productos registrados verdaderamente cumplan con las especificaciones descritas, tanto en el CODEX alimentario como en La Ley para la Atención de la Enfermedad Celiaca en Costa Rica.

El riesgo de la ingestión inadvertida de gluten por medio de los medicamentos, proviene no solo del conocimiento limitado acerca de posibles excipientes que lo contienen, sino también de la ausencia de información de la procedencia de los mismos en el etiquetado del empaque o en los prospectos.

La creación de una herramienta eficaz basada en evidencia confiable, que posea información actualizada, en donde se puedan evacuar dudas respecto de los medicamentos libres de gluten, es de vital importancia para el sector salud. Tanto los médicos como farmacéuticos deben de estar capacitados en todo momento para evacuar las dudas de la población en general.

Realizada la investigación se logró comprobar que de los analgésicos antiinflamatorios de venta en Costa Rica, las opciones libres de gluten para el control del dolor y la inflamación son pocas para los pacientes celíacos.

Recomendaciones

Investigaciones a futuro

Es de vital importancia generar nuevas líneas de investigación que colaboren con la Caja Costarricense del Seguro Social, en su responsabilidad de brindarle a los pacientes celíacos y alérgicos al gluten opciones terapéuticas seguras. Adicionalmente se considera necesario que se lleven a cabo estudios sobre medicamentos utilizados en padecimientos crónicos que sufren personas celíacas.

A los estudiantes

Interesarse en las patologías de origen autoinmune como la enfermedad celiaca, para que puedan adquirir los mejores conocimientos farmacológicos en ese campo y así poder enfrentar la problemática de la población celíaca.

A la universidad

Brindarle a los estudiantes información científica actualizada, los conocimientos sobre la enfermedad celíaca, la intolerancia al gluten no celíaca y las mejores opciones terapéuticas para la este tipo de enfermedades.

A los profesionales

Capacitarse e interesarse en temas novedosos para que puedan, como en el caso de la enfermedad celiaca y de intolerancia al gluten no celíaca, recomendar los medicamentos que no agraven los padecimientos a estos pacientes.

Al colegio de farmacéuticos

Fortalecer la educación farmacéutica continua, con la finalidad de que los profesionales mantengan al día sus conocimientos, incluyendo temas relacionados con los medicamentos que pueden ser administrados a los pacientes celíacos, mejorando así el servicio al cliente y la calidad de vida de estos enfermos.

Al Ministerio de Salud

Crear un ente regulador y uno que certifique laboratorios libres de gluten en el país, y que se encargue de acreditar a los laboratorios que realizan su manufactura fuera de Costa Rica, mediante pruebas de control de calidad a sus productos.

Referencias

- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Real Farmacopea Española. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; (2015) Recuperado en: <https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php>
- Akobeng, AK. Thomas, A. (2008) Tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. pp. 1044-1052.
- Aldunate, M. (2016) Medicamentos libres de gluten ¿Cuál es la situación actual en nuestro País? Boletín de farmacovigilancia, Instituto de Salud Pública, Chile, vol N°7, pp 1-2
- Andersen, D. (1938) Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. pp. 344-399. doi:10.1001/archpedi.1938.01980140114013.
- Araya, M. y Bascuñán, K. (2014) Enfermedad celíaca. Una mirada actual. Rev. Chilena de Pediatría, Chile, pp 658-665 doi: 10.4067/S0370-41062014000600002
- Arentz, H. McAdam, S. Molberg, O. Fleckenstein, B. Lundin, K. Jorgensen, T. (2002) Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. Rev. Gastroenterology.; 803-809. doi.org/10.1053/gast.2002.35381.
- Arentz, H. Korner, R. Molberg, O. Quarsten, H. Vader, W. Kooy, Y. (2000) The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. pp. 603-612. doi.org/10.1084/jem.191.4.603
- Asociación de Celíacos de Euskadi. (2009) El gluten y los medicamentos genéricos. España. pp 1-24.

- Batlouni, M. (2010) Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales; Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, São Paulo, Brasil pp 539- 544
- Bai, C. (2012), Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología, Enfermedad celíac.
- Bernardo, D. Garrote, J. Allegret, Y. Leon, A. Gomez, E. Bermejo, J. (2008) Higher constitutive IL15R alpha expression and lower IL-15 response threshold in coeliac disease patients. pp. 64-73. doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03743.x
- Brandtzaeg, P. (2006) The changing immunological paradigm in coeliac disease. pp. 127-139. doi.org/10.1016/j.imlet.2006.03.004
- Brenes-Pino, F. Herrera, A. (2013) La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica. Barcelona, España: pp. 203-218.
- Brenes, F. y Herrera, A. (2013) Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España. pp 203-218.
- Bruce, G. Woodley, JF. Swan, C. (1984) Breakdown of gliadin peptides by intestinal brush borders from coeliac patients. pp. 919-924. doi.org/10.1136/gut.25.9.919
- Bruno, A. Tacconelli, S. Patrignani, P. (2014) Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Mechanisms and Perspectives. pp 114: 56–63.
- Butcher, E. Williams, M. Youngman, K.Rott, L.Briskin, M. (1999). Lymphocyte tracking and regional immunity. pp. 209-253. doi.org/10.1016/S0065-2776

- Case, S. (2005) The gluten-free diet: How to provide effective education and resources. Rev: Gastroenterology. pp. S128-S134. doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.020
- Catassi, C. (2010). El mapa mundial de la enfermedad celíaca. Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Sociedad Argentina de Gastroenterología Buenos Aires, Argentina vol. 35 núm., pp. 46-55
- Catassi, C. Fabiani, E, Iacono, G. Francavilla, R. Biagi F. Volta, U. Accomando, S. Picarelli, A, et al. (2007) A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. pp.160-166.
- Catassi, C. Rättsch, I. Fabiani, E. Coppa, G. Giorgi, PL. Pierdomenico, R. (1996) El iceberg celíaco en Italia. pp. 412:29-35.
- Catassi. C. Rättsch, I. Gandolfi, L. Pratesi, R. Fabiani, E. (1999). ¿Por qué es endémica la enfermedad celíaca en la población del Sahara? Rev: Lancet pp. 647-648.
- Castella, G., Antonelli, E. Di Bella, C., Villanacci, V., Fanini, L. y Baldini, V. (Agosto 2013) Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. Rev. Liver int. vol. 33 doi: 10.1111/liv.12178
- Carchon, H. Serrus, M. Eggermont, E. (1979) Digestion of gliadin peptides by intestinal mucosa from control or coeliac children. pp. 1-5. doi.org/10.1159/000198315
- Center of Food Safety and Applied Nutrition Food and Drug Administration, (Mayo 2011). Health Hazard Assessment for Gluten Exposure in Individuals with Celiac Disease: Determination of Tolerable Daily Intake Levels and Levels of Concern for Gluten. Pp. 11-46
- Chorzelsky, TP. Beutner, E. Sulej, J. Tchorzewska, H. Jablonska, S. Kumar, V. (1984) IgA antendomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. pp. 395-402. doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb06601.x

- Codex Alimentarius (1979). Norma del Codex relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten. Recuperado de: www.codexalimentarius.org/standards/list-of-standards.
- Collin, P. (2004) The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? pp. 1277-1283.
- Corazza, G. Villanacci, V. (2005) Coeliac disease. Some considerations on the histological diagnosis. pp. 573-574. doi.org/10.1136/jcp.2004.023978
- Cornell, J. Wills, G. Structure-activity relationships in coeliac-toxic gliadin peptides. Amino Acids. (2001). pp. 243-253. doi.org/10.1007/s007260170010
- Crowe, J. Falini, N. (2001) Gluten in Pharmaceutical Products. Rev:Am J Health Syst Pharm. pp.396401
- Dieterich, W.Ehnis, T. Bauer, M. Donner, P. Volta, U.Riecken, E, (1997) Identfcaton of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. pp. 797- 801. doi.org/10.1038/nm0797-797
- Farstad, I. Halstensen, T. Kvale, D. Fausa, O. Brandtzaeg, P. (Junio 1997). Topographic distribution of homing receptors on B and T cells in human gut-associated lymphoid tissue: relation of L-selectin and integrin alpha 4 beta 7 to naive and memory phenotypes. pp. 187-199.
- Fernandez, D., Jimenez N., Plaza, L. (2013). Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España, pp. 103-121. Recuperado de <http://www.omniascience.com>

Fehniger, T. Caligiuri, M. (2001) Interleukin 15: biology and relevance to human disease. pp. 14-32. doi.org/10.1182/blood.V97.1.14

García, N., (2013) Historia de la enfermedad celíaca. Barcelona, España.; pp. 45-59.
Recuperado de <http://www.omniascience.com>

González, M., García, E., Fernández, J, Gago, L. (2007) Técnicas analíticas para la detección de gluten en alimentos. Madrid, España.

Guidelines Volume 3B. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. (2003). Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. European Commission. Enterprise Directorate-General. Brussels.
Recuperado de:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_july_2013_rev_1.pdf

Hatanaka, A., Silva, S., y Dantas, E. (2015). El efecto de la dieta libre de gluten en la alaninaaminotransferasa (ALT) en pacientes. Rev. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. pp 412-418.
Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v30n4/v30n4a05.pdf>

Haas, S. (Noviembre1993) Value of banana treatment in celiac disease. pp. 1473-1475
Recuperado de <http://gut.bmj.com/> , doi 10.1136/gut.34.11.1473

Haas, S. (Agosto 1932) Celiac disease. Its specific treatment and cure without nutritional relapse. pp. 448-452. doi.org/10.1001/jama.1932.02740580016004

Harirforoosh, S. Asghar, W. Jamali, F. (2013) Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. pp.821–847

Herter, C. (1998) On infantilism from chronic intestinal infection, characterized by the over

growth and persistence of flora of the nursing period. New York: The Macmillan Company.

Hilal Dandan. R. y Brunton. L. (2011) Goodman & Gilman, Manual de farmacología y terapéutica 11va edición. McGraw- Hill.

Hoffnberg, E. MacKenzie, T. Barriga, K. Eisenbarth, T. Bao, F. (2003) Unpresunto estudio sobre la enfermedad celíaca en niños. Rev J Pediatr 289-291.

Ivarsson, A. Persson, L. y Nyström, L. (2000) Epidemic of coeliac disease in Swedish children. pp. 165–171

Korpimäki, S. (septiembre 2011). Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. Rev. American Journal Gastroenterol. doi: 10.1038/ajg

Lionetti, E. Catassi, C. (2011) New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. Rev Immunol. pp. 219–231

Ludvigsson, J. Lefer, D. Bai, J. Biagi, F. Fasano, A. Green, P. et al. (Junio 2013) The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Rev. Pubmed. pp. 43-52
doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.

Márquez, T., (2013). Todo sobre la Enfermedad Celiaca. Asociación de celíacos de Madrid. España pp 14-18. Recuperado de:
<http://www.celiacosburgos.org/adftp/Todo%20sobre%20la%20enfermedad%20celiaca.pdf>

Maiuri, L. Ciacci, C. Ricciardelli, I. Vacca, L. Raia, V. Rispo, A. (2005). Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. Rev: Gastroenterology.
doi.org/10.1053/j.gastro.2005.07.054

Menton, J. Ben, M. Begue, B. Barbe, U. Verkarre, V. Asnaf, V. (2003) Interleukin 15: a key

to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. pp. 730-745. doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01047-3

Meresse, B. Malamut, G. Cerf-Bensussan, N. (2012) Celiac disease: an immunological jigsaw. *Rev Immunity*. pp. 907-919. doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.006

Ministerio de salud de Chile, (2016), Búsqueda, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca. Guía clínica

Molberg, O. McAdam, S. Korner, R. Quarsten, H. Kristansen, C y Madsen, L. (Junio 1998) Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. pp. 713-717. doi.org/10.1038/nm0698-713

Montoro, M., Domínguez, M., (2013) Enfermedad celíaca en el adulto. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España; pp. 233-284. <http://www.omniascience.com>

Mowat, A, (2003) Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 331-341. doi.org/10.1038/nri1057 23.

Ng, S. Benjamin, J. McCarthy, NE. Hedin, CR. Koutsoumpas, A. Plamondon, S. (2011) Relationship between human intestinal dendritic cells, gut microbiota, and disease activity in Crohn's disease. pp. 2027-2037. doi.org/10.1002/ibd.21590

Oberhuber, G. Granditsch, G. y Vogelsang, H. (octubre 1999) The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Rev. European Journal of Gastroenterology Hepatology*. pp. 1185-1194 doi.org/10.1097/00042737199910000-00019

Ohmori, K. Fukui, F. Kiso, M. Imai, T. Yoshie, O. Hasegawa, H. (2006) Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis X, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. pp.107
doi.org/10.1182/blood-2005-05-2185

Osborne, T. (1907). The proteins of the Wheat Kernel. Series Carnegie Institute of Washington Publishing. pp. 1-11.

Ouaaz, F. Arron, J. Zheng, Y. Choi, Y. Beg, A. (2002) Dendritic cell development and survival require distinct NF-kappaB subunits. *Immunity*. pp. 257-270.
doi.org/10.1016/S1074-7613 (02)00272-8

Palova, L. Rozkova, D. Pecharova, B. Bartova, J. Sediva, A. Tlaskalova-Hogenova, H. (Noviembre 2005) Gliadin fragments induce phenotypic and functional maturation of human dendritic cells. pp. 7038-7045

Perea, A. López, G. Reyes, U. (2006) Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas, pp. 73-81.

Perez, C., Guillen S. y Palomo, P. (enero 2017). ¿Qué medicamento prescribiría a un paciente con enfermedad celíaca. *Rev. Medicina Familiar Sermergen*. España. pp1-2.

Prado, A. (13 mayo de 2014) Amenaza con cara de gluten. *Rev Dominical, La Nación*, San José Costa Rica.

Peña, A., Rodrigo, L., (2013) Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España. pp. 25-43. Recuperado de: <http://www.omniascience.com>

Polanco, I. Roldán, B. Arranz, M. (2006) Documento técnico protocolo de prevención

secundaria de la enfermedad celíaca. Madrid: Dirección General Salud Pública y Alimentación.

Rewers, M. (2005) Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Rev. Gastroenterology* pp. S47–S51.

Rowe, R. Sheskey, P. y Quinn, M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sexta edición, Londres, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association

Salvat, V. Bajaj, M. Poulsom, R. Mazzarella, G. Lundin, K. Nilsen, E. (2001) Keratinocyte growth factor and coeliac disease. *Gut*. 176-181.
doi.org/10.1136/gut.49.2.176

Sánchez, N. (2014). Análisis del conocimiento de los farmacéuticos de comunidad de San José acerca de los medicamentos libres de gluten para la administración en pacientes con la enfermedad celíaca (Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia). Universidad Internacional de las Américas. San José, Costa Rica.

Santolaria, S. y Montoro, M. (2015). Enfermedad celiaca, dieta sin gluten y calidad de vida relacionada con la salud. *Rev Española Enfermedades Digestivas, Unidad de Gastroenterología y Hepatología*. España. Vol. 107, pp 193-195.

Savilahty, E. Viander, M. Perkkio, M. Vainio, E. Kalimo, K. y Reunala, T. (1983) IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet*. pp. 320-322. doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91627-6

Schwartz, E. Kahlenberg, F. Sack, U. Richter, T. Stern, M. Conrad, K. Zimmer, K. y Mothes, T. (2004) Serologic Assay Based on Gliadin-Related Nonapeptides as a Highly Sensitive and Specific Diagnostic Aid in Celiac Disease. *Rev: Clinical Chemistry*. pp. 2370–2375. doi.org/10.1373/clinchem.2004.036111

- Sciarini, L. Steffolani, M. y León, E (2016). The role of gluten in breadmaking and the challenge of elaborating gluten-free bread. 61-67
- Sebastián, J. (2010) Enfermedad Celiaca Revisión, Rev. Farmacia Profesional, vol 15
Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articuloenfermedad-celiaca-revision-13018347>
- Shewry, P. y Halford, N. (2002) Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. pp. 947-958
- Sollid, L.Qiao, S. Anderson, R.Gianfrani, C.Koning, F. (2012) Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. Immunogenetics. pp. 455-460. doi.org/10.1007/s00251-012-0599-z
- Stll CF. (1918) The Lumleian lectures on coeliac disease. Rev. Lancet. pp. 163-193
Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)53709-X/fulltext?code=lancet-site](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)53709-X/fulltext?code=lancet-site)
- Sturgess, R. Ellis, H. Ciclitra, P. (1991) Cereal chemistry, molecular biology, and toxicity in coeliac disease. pp. 1055-1060. doi.org/10.1136/gut.32.9.1055
- USP NF (2002), United States Pharmacopoeial convention Inc. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland 20852, USA, pp. 2148
- Vallejos, A. Ruano, C. Ávila, M. Latorre, S. Delgadillo, J. Manosalva, G. Malaver, S. Hernández, E. Torres, P. Bernal, G. Tovar, A. Caicedo L. (2015) Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, pp. 107-12
doi.org/10.15446/rcciquifa.v44n1.54288

Van der Vliet, J. Molling, J. Von Blomberg, B. Nishi. N, Kolgen, W. Van den Eertwegh, J.
(2004) The immunoregulatory role of CD1d-restricted natural killer T cells in disease.
pp.8-23. doi.org/10.1016/j.clim.2004.03.003

Apéndices

Apéndice 1 *Gluten-Free Certification Program*



THE GLUTEN-FREE CERTIFICATION PROGRAM



Getting Started

Become Educated on the Standards

- Take an overview course
- Executive overview for senior managers

Have A Facility Gap Analysis Completed

- Where are we now
- What do we need to do to become certified

Apply to the Program

- [Click Here](#) to apply
- Receive the technical standards and documents

Sign Your Program License Agreement (PLA) and Schedule "A" Outlining:

- Terms and conditions
- Manufacturing facility locations
- Brands and SKU #'s
- Annual license fees

Appoint A Driver

Select the Road Crew

- Internal Resource that will manage/ oversee the development and implementation
- Does it require an external consultant?
- Appoint a cross functional team made up of QA, Marketing and Regulatory
- Report progress to senior management

Reving Up!

Set the Milestones

- Develop your project plan
- Ensure realistic milestones are created
- Prepare for audit with the [Self Evaluation Checklist](#)

Select GFCP Approved Certification Body *Who Will:*

- Provide you with a proposal of audit costs
- Explain the audit and certification process
- Select a date for your certification audit

Develop & Implement Gluten Management System

- Continue your education and training
- Internally assess effectiveness

Start the Journey

Conduct GFCP Certification Audit

- Achieve Your Certificate of Recognition (COR)
- Celebrate!
- Remember: Certification is not the end of the journey, it is just the beginning...

Reach Your Destination!

Design Your Packaging

- Review the [Trademark Usage Guide](#)
- Design labels and submit with a Trademark Approval Form to labels@glutenfreecert.com
- Use GFCP trademark(s) on pack and in marketing

Continue the Journey

Market Your Certification

- Complete the [GFCP Web Listing Form](#)
- Take advantage of the GFCP Targeted Marketing Strategy and receive:
 - Product listing on GFCP, NFCA & CCA websites
 - Press Release announcing certification
 - Review of brand communication materials
 - Newsletters to GFCP, CCA & NFCA member stakeholder groups
 - Mention on GFCP, CCA & NFCA social media
 - Access to gluten-free market research

Enjoy the Experience

12 months goes quickly. Be audit ready every day!

- Notify your GFCP contact should there be a need to make any amendments to the Schedule "A"
- Continue to assess the ongoing effectiveness of your gluten management system
- Use your internal audit and corrective and preventive action processes to drive improvement
- Ensure any changes in products, processes and your organization are reflected in your food safety and gluten management system
- Recertification audits occur annually- confirm early!
- Continue with ongoing employee training

The Gluten-Free Certification Program is endorsed by the National Foundation for Celiac Awareness and the Canadian Celiac Association and is operated by the Allergen Control Group Inc. All registered trademarks are copyright 2012 and may not be reproduced in any way, without the prior expressed written consent of the owners and/or their assigned representatives.

 Allergen Control Group Inc.
enhancing the quality of life



GLUTEN-FREE CERTIFICATION PROGRAM

Self Evaluation Checklist

Use this checklist to internally review your facility policy and procedures to determine how they compare with the requirements needed to successfully pass the Gluten-Free Certification third party audit.

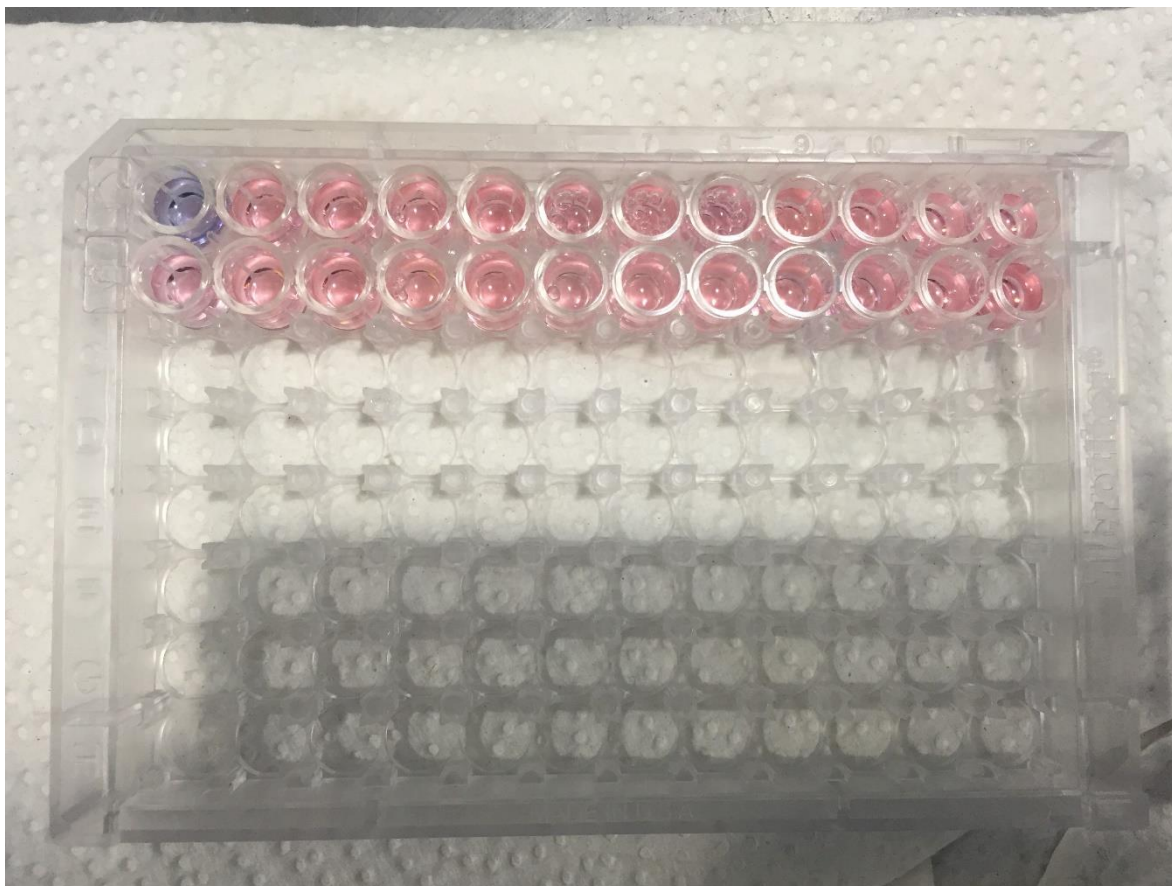
1.0 Gluten-Free Certification Required Program Documents	
Status	Comment
Guidance	An original, current, copy of the following documents are on-site at the time of audit: <ul style="list-style-type: none"> GFCP Standards and Policies Document GFCP Manual Duly signed copy of the GFCP Program License Agreement (PLA) and or A duly signed Schedule "A". (A copy to be attached to this report) Copy of the CCA Pocket Dictionary (recommended by not required)
2.0 Letter of Commitment	
Status	Comment
Guidance	The letter of commitment is current, signed, dated and reviewed annually by a senior management representative at the facility, with the authority to verify adherence to the GFCP requirements.
3.0 Documented application of HACCP principles and pre-requisite programs	
3.1 Pre-requisite programs are implemented and documented	
Status	Comment
Guidance	Review pre-requisite programs to ensure they are: <ul style="list-style-type: none"> Documented and currently dated Reviewed by management Referenced back to the facilities documented hazard analysis process which addresses sources of gluten Include (but are not limited to): <ol style="list-style-type: none"> 1. Premises 2. Transportation, Purchasing/Receiving/Shipping and Storage 3. Equipment 4. Personnel 5. Sanitation and Pest Control 6. Recall 7. Gluten Control



GLUTEN-FREE CERTIFICATION PROGRAM

3.2 Supplier approval process in place for all ingredients entering the facility	
Status	Comment
Guidance	<p>Procedures to review, evaluate and act upon the supplier allergen/gluten control information obtained for all raw materials suppliers. Any discrepancies are noted and have documented corrective action</p> <p>A supplier approval program is in place that includes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Questions on gluten for all suppliers including temporary or emergency suppliers (if used) • Testing, letter of guarantee and/or purchase specifications • A current list of approved suppliers and ingredients
3.3 GFCP employee training and education are conducted annually, and or for all new employees.	
Status	Comment
Guidance	<p>A documented gluten awareness and hygiene training program is in place. Training is documented (e.g. training materials, training records, testing). Some examples of considerations for training include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traffic patterns • Cafeterias, vending machines and personal food • Clothing • Job rotation practices • Contractors, visitors and temporary employees
3.4 Application of HACCP principles, policies and procedures are documented either as a separate plan or as part of the overall food safety system	
Status	Comment
Guidance	<ul style="list-style-type: none"> • Operations with a dedicated gluten-free facility may not need a certified HACCP program if they have validated GMP's and address entry of potential sources of gluten into the facility; or • Operations that have gluten in their facilities must have a documented HACCP plan that addresses gluten as a chemical hazard or covered a part of the allergen control program
3.5 An end product food safety outcome is documented for gluten-free finished product(s).	
Status	Comment

Apéndice 2. Pruebas a producto terminado.



Apéndice 3. Pruebas a materias primas y producto terminado.

DETECCIÓN DE GLUTEN EN MATERIA PRIMA Y PRODUCTO TERMINADO

Muestra	Distribuidor
Aspartato de L-Arginina	Sinopia S.A.
Celulosa microcristalina 102	Sinopia S.A.
Lactosa Monohidratada granular	Distribuidora Chemsol de Costa Rica
Copovidona Kollidon VA64	Distribuidora DBCR Biogeneris
Magnesio Estearato	Quimicas Macias S.A.
Lactosa monohidratada 350 Mesh	Distribuidora Chemsol de Costa Rica
Polietilenglicol 8000	Algon Corporation
Deflazacort	Zhejiang Chemline INTL CO LTDA
Titanio dióxido	Sinopia S.A.
Candurin silver lustrev	Colorquímica S.A.
Alcohol etílico 95%	Consejo Nacional de Producción
Saborizante piña Asteck A9525	Aromas y Sabores Técnicos S.A.
Butilhidroxitolueno (BHT)	Farma International
Almidón den maíz	Quimicas Macias S.A.
Caramelina Asteck F153	Aromas y Sabores Técnicos S.A.
Color azul FD&C1 CI 42090 Laca	Farma International
Calcio Fosfato Dibásico Anhidro (A-TAB)	Sinopia S.A.
Milenium® Esomeprazol 20 mg Cápsulas	Stein
Milenium® Esomeprazol 40 mg Cápsulas	Stein
Fiezacor® Deflazacort 6 mg Tabletas	Stein
Fiezacor® Deflazacort 30 mg Tabletas	Stein

Todos los anteriores son **negativos** para gluten con ELISA - **Alert® Gliadin R5** de Neogen

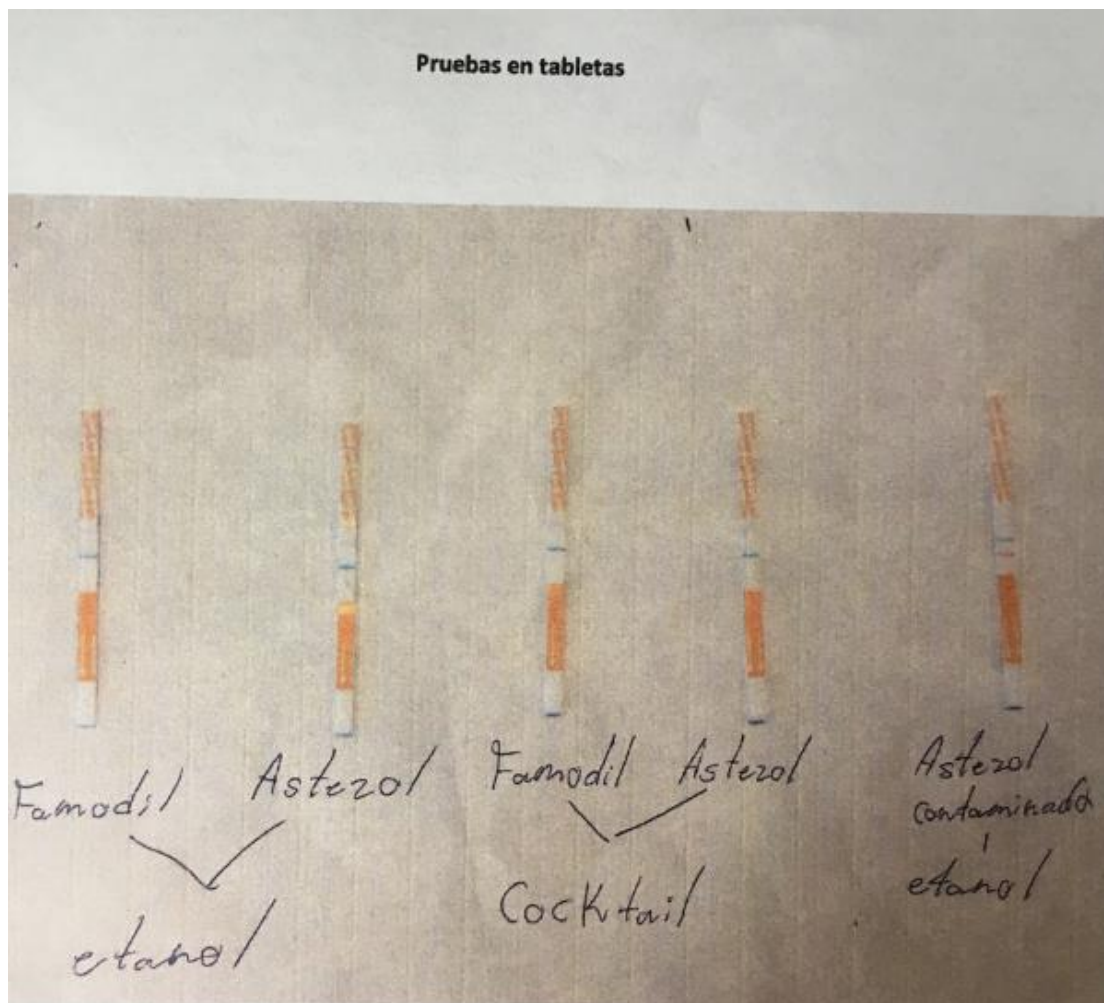
Fecha análisis: 14/08/2017

Control positivo: Positivo

Blanco: Negativo (por duplicado)

Elaborado por: Dra. Indra Galon

Apéndice 4. Pruebas a tabletas



Apendice 5. Manual Quick Gliadin

R-Biopharm AG

r-biopharm 

Analytical test kits to ensure gluten-free food

Most comprehensive product range

- R5 antibody based dip stick and ELISAs
- For swabbing and food analysis
- Precise and sensitive assays
- Approved by AOAC/AACCI/ASBC/ICC
- Validated for automation



R-Biopharm – for the safety of your analysis.

R-Biopharm AG

Gluten-free food for gluten intolerant patients

Celiac disease is triggered by **gluten** (proteins found in wheat, barley and rye) resulting in damage of the small intestine. The only treatment is a lifelong adherence to a gluten-free or reduced-gluten diet. Avoiding gluten in the diet is not easy since cereals are used in the preparation of many foods.

RIDASCREEN® Gladin is the most used test kit world-

wide to quantify the gluten concentration in food. The RS- antibody used in the test kit detects the prolamins of wheat, rye and barley, with no cross reactivity to soy and oats. This Mendez ELISA RS method has been validated in several international collaborative studies and obtained AOAC and AACCI approvals (See also table 1 for further information).

Codex Alimentarius and the Mendez ELISA RS method

The Codex Standard 118-1979 (revised 2008) sets limit values for gluten-free food (< 20 mg/kg gluten) and defines the Mendez ELISA RS method for the determination of gluten.

The Codex Standard 234-1999 "Recommended methods of analysis and sampling" endorses the RS Mendez ELISA as a Type 1 method.


The AOECs (Association of European Celiac Societies) is in charge of licensing the "crossed grain" label to help consumers identifying gluten-free food. The AOECs recommends the RS Sandwich ELISA (Mendez) for natural and heat-processed foods and the RS competitive ELISA for hydrolyzed food.

RS test kits – dip stick or ELISA (*competitive/sandwich*)

Depending on food processing, different test kits are recommended for gliadin analysis as can be seen in Table 1. The test kits are useable for matrices like biscuits, bread, chocolate, cornals and also for

hydrolyzed food like beer, starch syrup, starch, malt extract, sourdough and soy sauce. RIDASCREEN® Gladin is also suitable for automation.

Table 1: Different processed food and the respective gliadin test kit recommended for analysis

Intended use	All kinds of food samples (e.g. biscuits, bread, chocolate)			Hydrolyzed/fermented food (e.g. beer, starch syrup)
	Surfaces			
Test kit	REDA®QUICK Gladin	RIDASCREEN® Gladin	RIDASCREEN®FAST Gladin	RIDASCREEN® Gladin competitive
Method	Dip stick (qualitative)	Sandwich ELISA (quantitative)	Sandwich ELISA (quantitative)	Competitive ELISA (quantitative)
Antibody used	RS-mAb	RS-mAb	RS-mAb	RS-mAb
Calibrator material	No calibrator	Calibrated to purified gliadin material of the WG PAT		Prolamin hydrolysate (mixture of wheat, rye and barley)
Extraction	Ethanol (60 %) or Cocktail (patented)	Cocktail (patented) (REDA® Extraction Solution only after validation)		Ethanol (60 %)
Detection	Intact prolamins and large fragments with more than one epitope			Small peptide fragments (and intact prolamins)
Detection limit	pos. result > 2.5 mg/kg	1.5 mg/kg gliadin	2 mg/kg gliadin	1.4 mg/kg gliadin
Limit of quantification	–	2.5 mg/kg gliadin	5 mg/kg gliadin	5 mg/kg gliadin
Incubation time	5 min.	90 min.	30 min.	40 min.
Validation	AOAC-OMA in process AACCI in process	AOAC-OMA 2012.01 AOAC-8 120601 AACCI 38.50.01	Internal	AACCI 38.55.01 AOAC-OMA 2015.05 



Direct swabs for hygiene control

A Hazard Analysis of Critical Control Points (HACCP) is necessary to ensure gluten-free products. The dip stick RIDA[®]QUICK Gliadin is an ideal tool for carrying out surface swabs for hygiene control within

production sites or the laboratory. Low and high gluten concentrations are detected (no hook-effect, no overdose effect) RIDA[®]QUICK Gliadin is user friendly and currently the only RS dip stick available worldwide.



Figure 1: RIDA[®]QUICK Gliadin dip stick can be used directly as a swab test

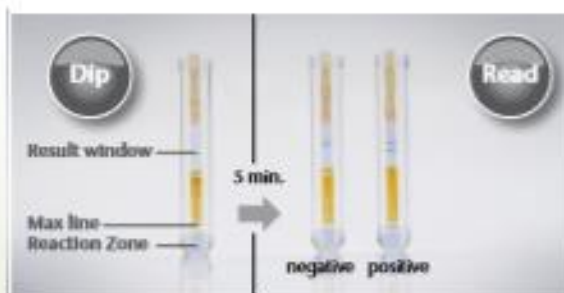
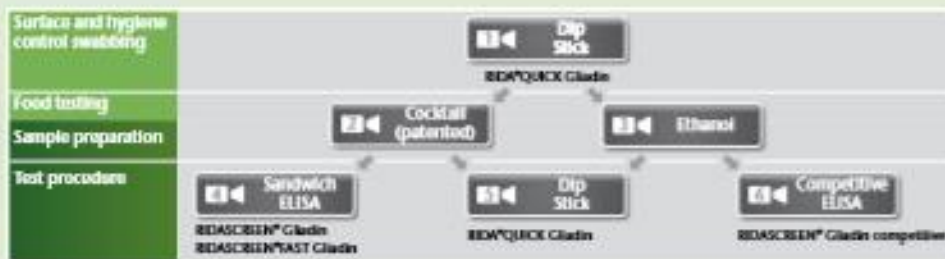


Figure 2: The RIDA[®]QUICK Gliadin strip is then immersed in the buffer solution and is read after 5 min.

Training videos on Gluten Analysis

This interactive webbased brochure allows you to watch our training videos if the computer is connected to the internet. Simply click on the small camera icons

below to watch and learn all about the different sample preparations and the practical test procedures. Each video takes approximately 5 minutes.



Product testing using ELISA and PCR

Gluten-free products are constantly surveyed for the presence of gluten by manufacturers or by food inspectors.

SureFood[®] Gluten can be used as a confirmatory method for wheat contamination. The positive result for a soy cheese sample obtained by the RS Mendez ELISA was confirmed by real time PCR (See Table 2).

Table 2: Analysis of soy cheese contaminated with wheat

Food (declaration)	RIDASCREEN [®] Gliadin ELISA [Gliadin mg/kg]	SureFood [®] PCR Gluten	PCR Wheat
Soy cheese 1 (gluten-free)	49.9	positive	positive
Soy cheese 2 (gluten-free)	39.6	positive	positive

Product	Description	No. of Tests/Amount	Art. No.
Gluten/Gluten			
ELISA MicroTiter Plates			
RIVISCORUM® Gladin ACAC-OMA 2012.01 AOAC-93 1206.01 ANCCI 38-50.01 Codex Method (Type I)	Official R5 Mendez method: Sandwich ELISA to quantify prolamines from wheat, rye and barley in e.g. food declared as gluten-free; sample extraction with R7006 or R7016 (not contained in the kit); the kit is suitable for automation; Detection limit: 1.5 mg/kg (ppm) gladin or 3.0 mg/kg (ppm) gluten	96 determinations Incubation time: 1 hr 30 min	R7001
RIVISCORUM® R5 Gladin	R5 sandwich ELISA Detection limit: 2.0 mg/kg (ppm) gladin or 4.0 mg/kg (ppm) gluten	48 determination Incubation time: 30 min	R7002
RIVISCORUM® Gladin competitive (2nd generation) ANCCI 38-55.01 AOAC-OMA 2015.05	R5 competitive ELISA; sample preparation with an ethanolic solution; the standard material is a hydrolyzate (mixture of wheat, rye and barley); Detection limit: 1.36 mg/kg (ppm) gladin or 2.7 mg/kg (ppm) gluten	96 determinations Incubation time: 40 min	R7003
ELISA – Accessories			
Cocktail (patented)	Developed by Prof. Mendez; officially recommended extraction buffer for all processed e.g. heat treated food samples in conjunction with R7001, R7002, R7003, R7004	105 ml	R7006
Cocktail (patented)	Corresponding to R7006 but larger bottle size	1000 ml	R7016
RIVISCORUM® Extraction Solution (patented)	Alternative to the Cocktail (patented) (use only after extraction comparison with Cocktail): The extraction is faster (35 min compared to 1 h 50 min with the cocktail); it is used in conjunction with R7001, R7002, R7003, R7004	105 ml	R7008
Set of 3 processed Gladin Assay Control	Three assay controls: 3 positive homogenized processed snack samples; produced by Tology® Analytical Laboratories	3 x 1.5 g	R7012
Set of 3 Gladin Assay Control	Three assay controls: 1 negative, 2 positive, homogenized flour samples; produced by Tology® Analytical Laboratories	3 x 1.5 g	R7010
Lateral Flow Test Strips (Immunochromatographic tests)			
RIVISCORUM® Gladin ACAC in preparation	The immunochromatographic test is based on the R5 antibody and detects prolamines from wheat, rye and barley; the test strips can be used directly for swabs on surfaces or for analysis of e.g. gluten-free raw materials or processed food extracted with Cocktail (patented) Detection limit: 1 - 2 µg gladin/100 cm ² on surfaces Detection limit: 2.5 mg/kg (ppm) gladin in food	25 test strips in reconstituable tube, 25 plastic pipettes, sample diluent (ready-to-use), 30 vials Incubation time: 5 min	R7005
RIVISCORUM® Gladin (single packaged)	Corresponding to R7003, test strips are single packaged and no plastic pipettes are included	25 test strips single packaged, sample diluent (ready-to-use), 30 vials Incubation time: 5 min	R7004
RIVISCORUM® Gladin (ready to read)	Corresponding to R7003, test strips are single packaged, pre-filled vials with ready-to-use sample buffer are included	25 test strips single packaged, 25 pre-filled vials with ready-to-use buffer	R7005
DNA preparation			
Starfood® DNA Advanced	For highly processed matrices (food and feed)	50 preparations	S1053
Real-time PCR			
Starfood® ALLERGEN ID Glatin	Detection of gluten containing cereals (wheat, spelt, barley, oats, kamut, rye) Detection limit: < 0.4 mg/kg (ppm); using QUANTARD Allergen 40	100 reactions	S1104
Starfood® ALLERGEN ID MLY Glatin	Detection of gluten containing cereals (wheat, spelt, barley, oats, kamut, rye) Detection limit: < 0.4 mg/kg (ppm) Quantification limit: 1 mg/kg (ppm); using QUANTARD Allergen 40	100 reactions	S1206
Laboratory reference material for quantification			
Starfood® QUANTARD Allergen 40	Laboratory reference material for quantitative real-time PCR. Corn flour contains 12 potential allergens in concentrations of 40 mg/kg (ppm)	2 g	S1301

Apéndice 6. Metodología del gluten en materia prima

23/6/2018 Metodología gluten - Lory Quiros Navarro

Métodología gluten

Fressy Ivette Ramirez Solano <framirez@newportcorp.net>
 jue 14/6/2018 16:55
 Bandeja de entrada
 Para: lsqn_5@hotmail.com <lsqn_5@hotmail.com>;

Buenas tardes,

Le copio el método de gluten en materia prima (almidón de maíz):

LÍMITE DE GLUTEN

1 PROCEDIMIENTO

1.1 Reactivos

1.1.1 Alcohol 60 %: Diluir 63 mL de alcohol a 100 mL con agua.
 1.1.2 Kit para determinación de gluten: Tira reactiva, solución tampón y tarjeta de evaluación.

1.2 Preparación del estándar.

1.2.1 Pesar 10 mg de gluten en un balón de 10 mL, disolver y aforar con alcohol 60 %.
 1.2.2 Transferir 1 mL de la solución anterior a un balón de 25 mL, aforar con alcohol 60 %.

1.3 Preparación de la muestra.

1.3.1 Pesar 1 g de muestra en un balón de 10 mL y aforar con alcohol 60 %, mezclar por 30 segundos.
 1.3.2 Filtrar a través de papel Whatman # 40.

1.4 Determinación

1.4.1 Pipetear 0.5 mL de solución tampón en 2 tubos de ensayo, agregar 3 gotas de solución estándar y muestra respectivamente, agitar levemente para homogenizar.
 1.4.2 Introducir en cada tubo de ensayo una tira reactiva con el extremo de la flecha hacia abajo (no sumergir la tira reactiva por encima del nivel máximo).
 1.4.3 Esperar durante 5 minutos, sacar las tiras reactivas y leer el resultado con la tarjeta de evaluación.
 1.4.4 Interpretación:


a) Positivo: Se distinguen 2 bandas coloreadas en la ventana de resultados (azul y rojo).
 b) Negativo: Se distingue solo una banda coloreada (azul).
 c) No válido: No se distingue ninguna banda.

1.4.5 Adecuación del sistema: Para que la prueba sea válida, el resultado del estándar debe ser positivo.

1 Especificación: El resultado de la prueba debe ser negativo. (≤ 20 ppm).

Saludos


Fressy Ramirez Solano
 Control de Calidad
 Laboratorios Barly S.A.
 Corporación Newport
 Tel: (506) 2263-1021 ext. 25
 Fax: (506) 2263-1294
 E-Mail: framirez@newportcorp.net



CORPORACIÓN NEWPORT PHARMACEUTICALS

<https://outlook.live.com/owa/?viewmodel=ReadMessageItem&ItemID=AQMkADAwATY1MDABLTBMWQzNDc3ADQwMjA0LTAwCgBGAAADxTRzotLs...> 1/2

Apéndice 7. Metodología gluten en producto terminado.

 LABORATORIOS BARLY, S. A.		
Laboratorio de Control de Calidad		Fecha de Efectividad: 30-Jun-2017
Método de análisis para le determinación de Gluten en Producto Terminado.		Fecha de próxima revisión: 30-Jun-2019
Código:	Versión: 1	Página 1 de 9
Elaborado por:	Revisado Por:	Aprobado por:
Larry Suárez Control de Calidad	Diego Artavia Aseguramiento de Calidad	Georgianela Delgado Jefe de Control de Calidad

ENSAYO

LIMITE: <20 PPM LIBRE DE GLUTEN

REACTIVOS

- Etanol al 60%: En un balón de 100mL, Disolver 63mL de Etanol 95% llevar a volumen con agua.
- Cada Kit contiene material suficiente para 25 determinaciones e incluye:
 - 25 Tiras .
 - 30 Tubos de ensayo.
 - 25 pipetas desechables.
 - 1 frasco de 60mL de solución tampón.
 - 1 Tarjeta de evaluación.

PRECAUCIONES:

- Usar guantes antes y durante la realización del ensayo.
- Limpiar las superficies, viales y otros utensilios con etanol al 60% o Isopropanol.
- Mantener separado el Estándar de las muestras.
- Proteger las tiras de la humedad. Una vez abiertas las tiras conservarlas a una temperatura de 20-25°C.
- Mantener en refrigeración el Tampón, los tubos y las pipetas.

PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR: (0.04mg/ml)

- Pesar 10mg de Gluten en un balón de 10mL agregar suficiente Etanol al 60% para disolver.
- Poner al ultrasónico por 5 minutos.
- Llevar a volumen con etanol al 60%.
- Tomar una alícuota de 2mL y depositarla en un balón de 50mL, llevar a volumen con etanol al 60%.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

- En caso de muestras líquidas (Jarabes y Suspensiones).**
 - Tomar por triplicado una alícuota de 1mL y depositar cada alícuota en balones de 10mL, llevar a volumen con etanol al 60%.
 - Mezclar y Filtrar.
- Para muestras sólidas (Tabletas y Polvos).**
 - Pesar aproximadamente 5gr de muestra.
 - Para tabletas morterizar y mezclar.
 - Para ambas muestras pesar por triplicado 1gramo de muestra y depositarla en balones de 10mL.
 - Llevar a volumen y mezclar por al menos 30segundos.
 - Centrifugar y Filtrar.

DETERMINACIÓN

Esta Información es Confidencial y Exclusiva de Laboratorios Barly S.A.

 LABORATORIOS BARLY, S. A.		
Laboratorio de Control de Calidad		Fecha de Efectividad: 30-Jun-2017
Método de análisis para la determinación de Gluten en Producto Terminado.		Fecha de próxima revisión: 30-Jun-2019
Código:	Versión: 1	Página 1 de 9
Elaborado por:	Revisado Por:	Aprobado por:
Larry Suárez Control de Calidad	Diego Artavia Aseguramiento de Calidad	Georgiana Delgado Jefe de Control de Calidad

- 1- Tomar para Estándar y cada muestra un tubo de ensayo.
- 2- Pipetear 0.5mL de Solución tampón y depositarla en cada tubo de ensayo.
- 3- Con pipetas individuales para cada muestra y estándar agregar tres gotas a Estándar y muestras respectivamente.
- 4- Agitar levemente para homogenizar cada muestra y estándar.
- 5- Introducir tiras individualmente en cada tubo con el extremo que contiene la fecha.
- 6- No sumergir la tira por encima del nivel máximo.
- 7- Transcurridos 5 minutos +/- 10s sacar las tiras y leer el resultado con la tarjeta de evaluación.
- 8- Adecuación del sistema: Para que esta prueba pueda ser efectiva el resultado del estándar debe dar positivo.

INTERPRETACION:

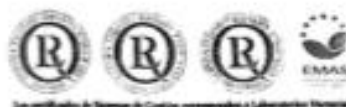
- 1- Un resultado positivo: Se distinguen dos bandas coloreadas en la ventana de resultados(la banda azul del control y la banda roja específica del test).
- 2- Un resultado negativo: Se distingue solamente la banda azul del control.
- 3- Un resultado invalido: No se distingue ninguna banda coloreada en la ventana de resultado.

Revisión	Sección	Detalles del cambio
1	Todas	Método nuevo

Código de formato	No Revisión	Procedimiento Referencia	Fecha de efectividad	Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
FLCC-005	1	LCC-038	30-Jun-2017	Laura Monge	Diego Artavia	Dr. Juan Carlos Morena

Esta información es Confidencial y Exclusiva de Laboratorios Barly S.A.

Apéndice 8. Certificación de planta



Badalona, 20 de Enero de 2012

A QUIEN CORRESPONDA

DECLARACIÓN RELATIVA AL GLUTEN

Estimados Señores:

LABORATORIOS MENARINI, S.A. como titular y fabricante autorizado del medicamento **ENANTYUM 25 mg comprimidos recubiertos** registrado en Costa Rica con nº Registro Sanitario 4113-LY-0342, confirma que en base a la información aportada por los proveedores y/o fabricantes actuales este medicamento no contiene gluten.

Atentamente,

LABORATORIOS MENARINI, S.A.



Fdo.: Ramón Esquedo López
- Director Técnico -

Inscrito en el R.M. de Declaración en el T. 31.145. L. 603, Sec. 24, E. 242. R. 7084 - N.I.T. 008120188

Laboratorios Menarini, S.A.

Alfons XII, 587 - E-08918 Badalona (Barcelona) - Tel. +34 93 462 88 00 - Fax +34 93 462 88 20 - www.menarinies



Apéndice 9. Certificación de materias primas

**Virdev Intermediates Pvt. Ltd.**

Factory & Office : Block No. 46-47, Plot No. 2, Moje Palsana, Tal. Palsana, Dist. SURAT-394 315.

Phone : 91-2622 - 264804 Fax : 91-2622 - 264504

E-mail : vqcqa@rediffmail.com

Date: 29/11/2016


To whomsoever it may Concern

GLUTEN FREE CERTIFICATE

We Virdev Intermediates Pvt. Ltd, hereby confirm that used in the manufacturing process of Etoricoxib are Gluten free accordance with the Codex Alimentarius Standard

Date of Issue : 29/11/2016
Issue for : Calox

For Virdev Intermediate Pvt Ltd


Mr Hemendra Dave
(Head Quality
Date:

29/11/16





Lugano, 28.11.2016

**TO WHOM SO EVER IT MAY CONCERN
GLUTEN FREE DECLARATION**

Subject: DEXKETOPROFEN TROMETAMOL

We hereby declare that the product *Dexketoprofen Trometamol* is gluten free. The product is not derived from wheat, rye, barley and oats and is free from prolamins.

Best Regards

CHEMO S.A. - Lugano Branch

Quality Assurance Manager

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name of the Quality Assurance Manager, written over the printed name.



1600 Oregon Street, Muscatine, IA 52761, USA
grainprocessing.com

June 2014

Gluten-Free Status of Food/Pharmaceutical Starches and MALTRIN® Maltodextrins
and Corn Syrup Solids

To Our Valued Customer:

According to CODEX ALIMENTARIUS International Food Standards for gluten-free foods, "gluten is defined as a protein fraction from wheat, rye, barley, oats or their crossbred varieties and derivatives thereof, to which some persons are intolerant and that is insoluble in water and 0.5M NaCl." While food/pharmaceutical starches and MALTRIN® maltodextrins and corn syrup solids do contain a small amount of protein, they are derived from corn starch and per this definition would be considered gluten-free. In addition, no enzymes derived from any of the gluten containing grains are used nor is gluten from wheat, rye, barley, oats or their crossbred varieties added to the product during or following processing. None of the gluten containing grains, including wheat, rye, barley, oats or their crossbred varieties are stored or processed at this facility including any common equipment used to produce maltodextrin, corn syrup solids or food starches; therefore testing for cross-contact contamination is not relevant.

If you have any questions concerning quality, please feel free to contact GPC.

Kind regards,

A handwritten signature in cursive script that reads "Marcie A. Hanssen".

Marcie Hanssen
Quality & Regulatory Specialist
Grain Processing Corporation
P. 563-264-4735
marcie_hanssen@grainprocessing.com



Product Regulatory Datasheet

Section 1 – Product Information

Product: STARCH 1500[®] partially pregelatinized maize starch

Scope: This datasheet pertains to the following products:

Product Code	Product Description
2001	STARCH 1500 PARTIALLY PREGELATINIZED MAIZE STARCH
2001B	STARCH 1500 PARTIALLY PREGELATINIZED MAIZE STARCH BULK
2002	STARCH 1500 LM PARTIALLY PREGELATINIZED MAIZE STARCH
2003	STARCH 1500 G PARTIALLY PREGELATINIZED MAIZE STARCH

Section 2 – Manufacturing, Packaging And Release Site Information

Manufacturing Site

Colorcon
3702 E. 21st Street
Indianapolis, IN 46218

GMP Compliance Statement

All manufacturing and associated activities comply with appropriate excipient GMP requirements based on the IPEC-PQG *Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients* and USP General Chapter <1078>, *Good Manufacturing Practices For Bulk Pharmaceutical Excipients*. Each manufacturing site is designed to comply with appropriate additional local and regional regulatory requirements. For detailed GMP compliance information for a specific Colorcon manufacturing site, see the Site Quality Overview for that site.

Section 3 – Physical/Chemical Information

This product is a physically modified corn (maize) starch. Corn starch is composed of two polymers, amylose and amylopectin which are tightly bound in a specific spherocrystalline structure. Through partial pregelatinization, the bond between a portion of the two polymers is broken, providing Starch 1500 with its unique properties. The process results in partial solubility, increased particle size, improved flow properties and compactability. Detailed product specifications are available upon request which include information regarding specific chemical and physical property ranges for identification, loss on drying (moisture), particle size distribution, residue on ignition, pH, iron, oxidizing substances, cold water solubles, protein, sulfur dioxide, foreign matter and various microbiological parameters.

CAS #: 9005-25-8

Section 4 – Regulatory Information

Compendial/Regulatory Compliance

Starch 1500[®] meets the requirements of the following compendial monographs for Pregelatinized Starch:

Product Codes 2001, 2001B, and 2002: NF, PhEur
Product Code 2003: NF, PhEur, JPE (Partly Pregelatinized Starch)

Starch 1500[®] also meets the requirements listed in 21 CFR 172.892, Food Starch-Modified.

Drug Master Files

These products are considered single component products characterized by pharmacopeial monographs and as such it is not necessary to describe this material in a Drug Master File.

TSE/BSE Information

Colorcon has reviewed our products with respect to the 1997 European Commission Directive for restricting the use of certain animal materials used in the manufacture of drug products and the CPMP/CVMP *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* (EMA/410/01 rev 3, July 2011) and can make the following statements.

This Colorcon product does not contain and is not derived from specified risk materials as defined in the European Commission Regulation 1326/2001 dated 29 June 2001. This product also does not contain and is not derived from any category A, B or C materials as defined in EMA/410/01 rev 3, July 2011. This product does not contain any animal materials. This product does not come into contact with any other materials of animal origin during its manufacture, packaging or storage.

Allergen Information

The materials listed in the table below are included based on the current allergen legislation in the U.S., EU and Japan and other materials of interest.

This product contains ingredients derived from and/or may come in to contact with this material during manufacture, packaging or storage		
	YES	NO
Cereals containing gliadin gluten (wheat, rye, barley, oats)		X
Milk/dairy products		X
Eggs		X
Fish/crustacean/molluscs/shellfish including abalone and squid		X
Peanuts		X
Tree nuts		X
Soybeans		X
Celery		X





ALBA – Statement

Product group: Superdisintegrant
 Brand name: Primojel®
 Product description: Sodium Starch Glycolate
 Document No.: PD-0001 Page 1 of 2

Dear Customer,

Herewith we certify the presence or absence of allergens in the above mentioned products. This information is based on the current ALBA list of the DATABANK ALBA, TNO in co-operation with the Dutch food and nutrition centre.

LeDa code	GS1 code	Allergen	Recipe without (Z)	Recipe contains (M)	May contain (and recipe without) (K)	Unknown (Q)
		Legal allergens	X			
1.1	UW	Wheat	X			
1.2	NR	Rye	X			
1.3	GB	Barley	X			
1.4	GO	Oats	X			
1.5	GS	Spelt	X			
1.6	GK	Kamut	X			
1	AW	Gluten	X			
2.0	AC	Crustaceans	X			
3.0	AE	Egg	X			
4.0	AF	Fish	X			
5.0	AP	Peanuts	X			
6.0	AY	Soy	X			
7.0	AM	Cow's milk	X			
8.1	SA	Almonds	X			
8.2	SH	Hazelnuts	X			
8.3	SW	Walnuts	X			
8.4	SC	Cashews	X			
8.5	SP	Pecan nuts	X			
8.6	SR	Brazil nuts	X			
8.7	ST	Pistachio nuts	X			
8.8	SM	Macadamia/ Queensland nuts	X			
8	AN	(*) Nuts				
9.0	BC	Celery	X			
10.0	BM	Mustard	X			

DMG-Konzern Export GmbH & Co. KG

Apéndice 10. Declaración jurada



Pfizer Centroamérica y Caribe
Edificio Meridiano, Piso 7
Escazú, Costa Rica



Trabajando juntos por un mundo más saludable

DECLARACIÓN JURADA

Pfizer Zona Franca S.A, declara que los productos mencionados a continuación con su respectivo origen, son libres de gluten y así se encuentran registrados ante el Ministerio de Salud:

Nombre Genérico	Marca	Forma Farmacéutica	Fuerza	Origen
Flurbiprofeno	Ansaid	Tabletas recubiertas	100 mg	Pfizer, S.A. de C.V., México
Celecoxib	Celebra	Cápsulas	200 mg	Fabricante: Neolpharma Inc, Caguas, Puerto Rico. Empacador: Pfizer, S.A. de C.V., Mexico
Celecoxib	Celebra	Cápsulas	200 mg	Fabricante: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja Puerto Rico. Empacador: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH Illertissen, Germany
Piroxicam	Feldene Flash	Tabletas	20 mg	Fabricante: Catalent U.K. Swindon Zydis Limited Empacador: Haupt Pharma Latina S.r.l. Italy
Ibuprofeno	Motrin	Tabletas recubiertas	600 mg	Fabricante y empacador: Pfizer, S.A. de C.V., Mexico
Ibuprofeno	Motrin	Tabletas recubiertas	400 mg	Fabricante y empacador: Pfizer, S.A. de C.V., Mexico
Acido Mefenámico	Ponstan	Tabletas recubiertas	500 mg	Fabricante y empacador: Laboratorios Pfizer Ltda, Guarulhos Brazil
Ritriptan HBr	Relert	Tabletas recubiertas	40 mg	Fabricante y empacador: Pfizer, S.A. de C.V., Mexico
Celecoxib	Valdyne	Cápsulas	200 mg	Fabricante: Neolpharma Inc, Caguas, Puerto Rico. Empacador: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH Illertissen, Germany
Celecoxib	Valdyne	Cápsulas	200 mg	Fabricante: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja Puerto Rico. Empacador: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH Illertissen, Germany

www.pfizercac.com



 info.medica@pfizer.com

 www.pfizermedicalinformation.com.gt
www.pfizermedicalinformation.com.tr
www.pfizermedicalinformation.com.br
www.pfizermedicalinformation.com.pl
www.pfizermedicalinformation.com.pe
www.pfizermedicalinformation.com.de



Estimada Doctora Loni Quiros Navarro

A continuación, le enviamos información científica a razón de su solicitud realizada a través del colega Adrián Vargas, sobre los productos PRISTIQ (desvenlafaxina), LIPITOR (atorvastatin calcium), CELEBRA (celecoxib) y VIAGRA (sildenafil citrate).

Por medio de la presente le informamos que por legislación local, la etiqueta de los productos va a contener información de contenido de gluten si este está en cantidades que puedan afectar al paciente celiaco. Si la etiqueta no hace mención, no debe de haber riesgo para el mismo.

Agradecemos su contacto y permanecemos a su disposición.

Información Médica Pfizer
CR18-000598

Aviso Legal:

Pfizer almacena su información personal para permitirnos dar seguimiento a su solicitud, queja o cualquier otro asunto que haya planteado, así como también para documentar nuestra respuesta. Si se reporta un evento adverso, su información será usada con el fin de cumplir con los Requisitos de Seguridad de nuestros medicamentos, podría ser necesario que compartiéramos su información con Pfizer, sus afiliados y socios, y autoridades regulatorias localizadas en otros países además del suyo. De acuerdo con la ley correspondiente usted tiene derecho a solicitar acceso o corrección de su información sin costo para usted. Para cualquier pregunta asociada al uso de su información personal por favor contáctenos utilizando el número telefónico local de Pfizer o vía correo electrónico: InfoMedi.A@pfizer.com.

Apéndice 11. Carta de confirmación



Guatemala,
05 de junio de 2018

Estimados Señores,

Reciban un cordial saludo de parte nuestra.

Mediante este documento, les indicamos que el producto **DOLGENAL (Ketorolac Trometamina) 20mg comprimidos recubiertos**, no contiene Gluten en su formulación por lo que puede ser utilizado en pacientes celiacos. Agradecemos la atención prestada a la presente y ante cualquier duda que pueda surgir quedamos a su entera disposición.

Atentamente,


Licda. María Lourdes Mayén G.
Química Farmacéutica
Colegiada No. 3471
Lic. Lourdes Mayen
Coordinación de registros Sanitarios
Centro América

13 calle 3-40 zona 10,
Edif. Atlantis Of. 401,
Guatemala 01010, C.A
P.B.X.:(502) 2327-4800
Fax:(502) 2327-4899



Apéndice 12. Carta de productos libres de gluten

Rincón de Romos, Ags., a 08 de septiembre del 2016.

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio del presente les informo que los productos abajo mencionados, están libres de gluten. Para cada producto los principios activos así como los aditivos usados en la fórmula en su mayoría son de origen sintético, son obtenidos por síntesis orgánica y no proceden de semillas de trigo, cebada, centeno o arroz, que son las fuentes de gluten.

- Alin Depot 2 mL
- Alin Inyectable
- Anara Jarabe
- Anara solución gotas pediátricas
- Antiflu-Des solución pediátrica
- Antiflu-Des Jr. Jarabe
- Gabirol cápsulas
- Gabirol solución pediátrica
- Gitrasek cápsulas
- Koptin suspensión
- Septacin solución
- Septacin solución pediátrica
- Severin NF tabletas
- Severin NF suspensión
- Topron cápsulas
- Topron suspensión
- Troferit jarabe
- Troferit tabletas
- Troferit supositorios

Sin más por el momento quedo de usted para cualquier duda o comentario.

ATENTAMENTE

QFB. Jorge Luis Espino Vázquez
GERENTE DE DESARROLLO FARMACÉUTICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, S.A. DE C.V.

OFICINAS Y PLANTA MEXICO: Lago Texcoco No. 18, Col. Granada, Del. Miguel Hidalgo, 11520 México, D.F. Tel: (56) 5262-3100, Fax: (56) 9531-4340, (56) 5255-0621
 PLANTA AGUASCALIENTES: Carretera a Pabellón de Hidalgo Km. 4.2 Municipio de Rincón de Romos 20420, Aguascalientes, México. Tel. y Fax: (465) 958-1804

Apéndice 13. Correo electrónico confirmatorio.

23/6/2018 Correo - lsgn_5@hotmail.com

Fwd: Response to Your Medical Inquiry CS18000376

Ricardo Campos Machado <ricardo.campos@bayer.com>

Lun 18/6/2018 13:02

Para: lsgn_5@hotmail.com <lsgn_5@hotmail.com>;

Ricardo Campos Machado
Visitador medico EP
Bayer S.A.

Inicio del mensaje reenviado:

De: <infomed.camcar@bayer.com>
Fecha: 18 de junio de 2018, 12:53:37 GMT-6
Para: <ricardo.campos@bayer.com>
Cc: <herbert.vides@bayer.com>
Asunto: Response to Your Medical Inquiry CS18000376

Ricardo Campos

Gracias por tu consulta médica sobre el producto de Bayer: Aleve (Naproxen Sodium.)
Te informo que Aleve no contiene Gluten dentro de sus excipientes. Al momento esa información no aparece en las monografías pues no es requerido por las autoridades regulatorias.
Para Costa Rica se puede confirmar en el siguiente link:
<http://registrelo.go.cr/cfm/ms/consultasPublicas/>

Esta información le es enviada como un servicio profesional en respuesta a su pregunta específica.
Bayer no recomienda el uso de sus productos en ninguna otra manera que no sea la descrita en el inserto aprobado del medicamento.

Si tienes alguna otra pregunta, por favor no dude en contactarme al correo infomed.camcar@bayer.com .

Saludos,

Herbert Vides
Medical Advisor CH

Dirección Médica Centroamérica & Caribe
Bayer

Apéndice 14. Correo confirmatorio, contenido de excipientes en Tory.

Componentes del tory (etoricoxib)



Luis Brenes <lbrenes@ecopharmed.com>

lun 21/5, 15:55

Usted ↕

Bandeja de entrada



📎 1 archivos adjuntos (80 KB) [descargar](#) [Guardar en OneDrive - Personal](#)

Buenas tardes Lony.

Le envió la composición del tory para el estudio que está realizando.

Estamos en contacto.

Saludos.

Enviado desde mi smartphone Samsung Galaxy.

Apéndice 15. Carta confirmatoria, de Arcoxia como libre de gluten.



Costa del Este, Avenida del Paseo del Mar
MMG Tower Piso 15- MSD
Teléfono (507) 282-7200
Fax (507) 2827291
Apartado 0812-06410
Panamá, Republica de Panamá

22 de Junio de 2018

A quien interese:

Por este medio sirva la presente para hacer de su conocimiento que el producto Arcoxia (etoricoxib) de la clase de medicamentos antiartríticos/analgésicos llamados coxibs, en sus presentaciones de 30, 60, 90 y 120mg son libres de gluten en sus formulaciones.

Sin mas por el momento.

MSD Central America Services

MSD Central America and Caribbean

Apéndice 16. Circular de Arcoxia

ARCOXIA
(etoricoxib)

PC-MK0663-T-062015
0663-CENA-2012-004742

CIRCULAR DEL PRODUCTO

Comprimidos Recubiertos ARCOXIA® (etoricoxib)

I. CLASE TERAPÉUTICA

ARCOXIA (etoricoxib), es un miembro de una clase de medicamentos antiartríticos/analgésicos llamados Coxibs. ARCOXIA es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Código ATC: M01AH05

II. INDICACIONES

ARCOXIA está indicado en:

- Tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (AR).
- Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA).
- Tratamiento de la artritis gotosa aguda.
- Alivio del dolor agudo o crónico.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria
- Tratamiento del dolor agudo post operatorio moderado a severo asociado a cirugía dental.
- Tratamiento del dolor agudo post operatorio moderado o severo asociado a cirugía ginecológica abdominal.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración global e individual de los riesgos del paciente (ver PRECAUCIONES).

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

ARCOXIA se administra por vía oral. ARCOXIA puede tomarse con o sin alimentos. ARCOXIA debe administrarse por el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva diaria.

Artritis
Osteoartritis

La dosis recomendada es de 30mg o 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoidea

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima eficaz diaria es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis Anquilosante

Derechos reservados © 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA Todos los derechos Reservados

APROBADO EN DOMINICANA, COSTA RICA, GUATEMALA, EL SALVADOR, NICARAGUA Y HONDURAS