



• “Se ha asumido que una propiedad común a todos los excipientes empleados en una formulación de medicamentos es la inercia”

CONTENIDO:

Concepto de excipientes 1

Reacciones adversas asociadas a determinados excipientes 2

Ejemplos y lista de excipientes de reporte obligatorio 3

Alertas de Farmacovigilancia enero y febrero 2013 5

Reacciones adversas a excipientes

VOLUMEN 3, NÚMERO 1

ENERO Y FEBRERO 2013

Introducción: Concepto de excipientes

Se entiende por excipiente a la sustancia o mezcla de sustancias inactivas por sí mismas, pero que están presentes en las especialidades farmacéuticas con el objetivo de estabilizar, colorear, saborizar o modificar las propiedades biofarmacéuticas del medicamento.

Los excipientes constituyen una fracción importante de las especialidades farmacéuticas, hasta el punto de llegar a representar la mayor parte de la masa o volumen de las mismas.

Existe además un considerable número de excipientes debido a la diversidad de las características de los principios activos a los que deben adaptarse.

A pesar de la cantidad y variedad

de excipientes empleados en la formulación de medicamentos, siempre se ha asumido que una propiedad común a todos ellos es la **inercia**, tanto con el principio activo, como con el material de acondicionamiento y con el organismo.



Sin embargo, la neutralidad absoluta respecto al organismo no existe, lo cual queda evidenciado al consultar la literatura disponi-

ble sobre reacciones adversas producidas por excipientes.

Después del año 2003, algunos países europeos lograron modificar su “Ley de Utilización del Medicamento” ordenando a la industria a declarar en el etiquetado del medicamento aquellos excipientes de reporte obligatorio (determinados por la Agencia Europea del Medicamento).

Este boletín está dedicado a la farmacovigilancia de los excipientes, con el objetivo de informar cuáles son los excipientes más asociados a aparición de reacciones adversas y presentar algunos casos documentados en la literatura.

Reacciones adversas asociadas a determinados excipientes

Como se mencionó en la introducción, la mayoría de los medicamentos son combinaciones de varios productos. Además de los principios activos, los medicamentos contienen numerosos productos aparentemente “inertes” llamados excipientes o aditivos. Según su papel en el medicamento acabado, los excipientes se clasifican en diluentes, edulcorantes, colorantes, preservantes, disgregantes, entre otros.

A continuación se realiza una

revisión de las reacciones adversas asociadas con los diferentes tipos de excipientes.

Diluentes

Se emplean en formulación con el objetivo de proporcionar volumen o masa en preparaciones orales sólidas como tabletas y cápsulas y en preparaciones líquidas como jarabes para aumentar la solubilidad y/o estabilidad del principio activo.

Ejemplos de diluentes: **la lactosa, el almidón, el alcohol etílico, el glicerol y el propilenglicol.**

La lactosa: Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes, originando cuadros de diarreas complicadas con infección intestinal, deshidratación y acidosis. Aunque la severidad de la intolerancia es variable, en algunas personas pueden manifestarse estos síntomas tan solo después

Continuación... Reacciones adversas asociadas a determinados excipientes

de ingerir unos 3 gramos de lactosa o incluso menos.

Almidón- Cebada- Centeno- Trigo: se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedad celiaca.

Etanol: resulta particularmente tóxico en niños ya que puede ser causa de hipoglicemia, además se han reportado casos de intoxicación etílica en individuos que recibieron dosis altas o superiores a las habituales de medicamentos con alcohol etílico como excipiente.

Glicerol: también se emplea como edulcorante cuando se usa en cantidades elevadas. Se ha reportado diarrea, pérdidas electrolíticas e irritación de piel y mucosas.

Propilenglicol: de amplio uso como vehículo y solvente de principios activos insolubles o inestables en agua, ha sido asociado a reacciones como tromboflebitis tras administración intravenosa, dermatitis de contacto o acidosis metabólica como consecuencia de la metabolización del propilenglicol a ácido láctico. Desde 1970 se han registrado en la literatura los efectos tóxicos sistémicos del propilenglicol y se ha encontrado en preparaciones como digoxina, dimenhidrinato, fenobarbital y fenitoína.

Edulcorantes

Se utilizan para mejorar o enmascarar el mal sabor de ciertos principios activos, son de mayor uso en formulaciones líquidas o masticables.

En términos generales se maneja que las cantidades de edulcorantes presentes en los medicamentos es tan pequeña que parece improbable que

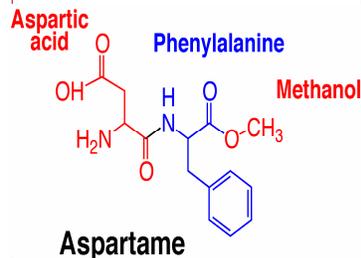
lleguen a causar efectos adversos significativos.

Algunos edulcorantes utilizados son: sacarina, aspartame, sacarosa, entre otros.

Sacarina: a pesar de no ser un excipiente de reporte obligatorio, está presente en cantidades importantes en las formas masticables. Además se sabe que la sacarina es un derivado sulfonado que presenta reactividad cruzada con las sulfonamidas, lo cual quiere decir que los individuos con alergia a las sulfamidas deberían evitar las formulaciones con sacarina como excipiente.

Aspartame: se ha asociado con dolores de cabeza, crisis epilépticas, alteraciones del humor y de la conducta o incluso con el desarrollo de tumores cerebrales, sin embargo, no se han conducido estudios formales para establecer causalidad.

Además, el aspartame es una fuente de fenilalanina, por lo que su ingesta debe estar restringida en los fenilcetonúricos.



Sacarosa: es el edulcorante más empleado y se considera segura a excepción de algunas comunicaciones relativas al desarrollo de caries dentales, también su administración en pacientes diabéticos puede interferir con el control de la enfermedad. La sacarosa es un excipiente de reporte obligatorio y se exige cuando la dosis máxima

diaria constituya un aporte mayor de los 5 gramos. Se acepta que un diabético puede consumir de 10 a 14 gramos de sacarosa sin ser causa de descompensación del equilibrio glucémico.



Otros edulcorantes (Manitol, Sorbitol o Xilitol):

se atribuyen reacciones adversas de los polialcoholes como diarrea osmótica cuando se consumen en cantidades importantes o en pacientes con funcionalidad intestinal reducida.

Colorantes

Proporcionan a las formulaciones una apariencia característica que contribuye a su identificación.

Los **colorantes azoicos** se han asociado a reacciones de tipo alérgico e inclusive asma bronquial. La **tartrazina** es el más común y se considera aún más peligroso en personas con intolerancia a la aspirina. Otros colorantes azoicos son el **amaranto**, la **eritrosina**, el **rojo Ponceau** o el **amarillo-anaranjado S**.

Estos colorantes no sólo se encuentran en productos Farmacéuticos, sino también en derivados lácteos, jugos, caramelos, alimentos, cosméticos y artículos de perfumería.



“El aspartame es una fuente de fenilalanina, por lo que su ingesta debe estar restringida en los fenilcetonúricos”



Continuación... Reacciones adversas asociadas a determinados excipientes



Preservantes

Se utilizan para mantener la esterilidad del producto o para estabilizar los principios activos en la formulación.

Algunos preservantes son: el timerosal, el alcohol bencílico, el cloruro de benzalconio.

Timerosal: es un derivado del mercurio, preservante de algunas vacunas, inmunoglobulinas, preparados oftalmológicos y productos de aplicación tópica. Su administración en pequeñas dosis puede producir sensibilización, dando lugar a reacciones como urticaria, exantema o dermatitis. A concentraciones elevadas presenta toxicidad neurológica y renal. En los últimos años la FDA ha prohibido su presencia en vacunas por suponer una carga de mercurio para los niños, principalmente aquellos menores de 6 meses.

Alcohol bencílico: se ha utilizado ampliamente en la industria Farma

céutica por poseer propiedades bacteriostáticas. Se ha descrito reacciones fatales tras su administración parenteral.

Cloruro de benzalconio: preservante muy utilizado en soluciones oftálmicas, sin embargo, su uso continuado produce irritación e hipersensibilidad. También puede estar presente en ciertos nebulizadores presentando riesgo de broncoconstricción en asmáticos.

Sulfitos y metabisulfitos: se utiliza cuando el principio activo de la formulación es inestable en presencia de oxígeno debido a que son antioxidantes. Con ellos se han reportado reacciones de tipo alérgico. La prevalencia de sensibilidad a los sulfitos en la población general no parece ser elevada, pero aumenta considerablemente entre los



individuos asmáticos. Un ejemplo de una etiqueta de un medicamento que contiene sulfitos es: "Por contener sulfitos como excipiente, su ingesta puede producir manifestaciones alérgicas como disnea, urticaria, angioedema y exacerbación de los broncoespasmos, especialmente en pacientes con asma aguda."

Desinterantes

En comprimidos efervescentes se requiere para su formulación. Actúan formando un ácido orgánico, que al actuar sobre un carbonato libere el anhídrido carbónico necesario para conseguir la adecuada desintegración de la forma farmacéutica.

Cuando los carbonatos utilizados sean el bicarbonato de sodio o potasio, existirá un aporte extra de estas sales que puede ser poco conveniente en individuos con patologías que precisen una restricción de las mismas como en insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o la hipertensión arterial.



"La tartazina y otros colorantes no solo se encuentran presentes en productos farmacéuticos, sino también en derivados lácteos, jugos, caramelos, alimentos y cosméticos"

Ejemplos y lista de excipientes de reporte obligatorio según la Agencia Europea del Medicamento

Caso #1

Se identifica que hay pacientes que prefieren un producto sobre otro que tienen idénticos principios activos. A menudo la preferencia se debe a que el paciente ha padecido una reacción adversa a uno de los medicamentos. Este fenómeno pasa desapercibido hasta que en 1971 se

registró un caso de cefaleas intensas y de alteraciones gastrointestinales prolongadas asociadas a la ingesta de Premarin® (Estrógenos conjugados) en los Estados Unidos. En aquel momento la formulación de Premarin® contenía 28 ingredientes, de los que solo el estrógeno conjugado se consideraba activo. Entre los 28 ingredientes se incluía

un colorante amarillo comúnmente conocido como tartrazina.

Un médico (Dr. Lockey) confirmó que la paciente estaba reaccionando sólo a la tartrazina y pudo mediante el lavado del



Tartrazina: colorante amarillo FD&C (Food Drug and Cosmetic-USA) No 5



“La Agencia Europea del Medicamento desde el 2003 publicó su lista de excipientes de reporte obligatorio en medicamentos de uso humano”



Ejemplos y lista de excipientes de reporte obligatorio según la Agencia

Europea del Medicamento

colorante de cada comprimido, seguir la administrando la medicación sin que se registraran más efectos adversos. Si Locky no hubiera probado la reacción de la paciente a cada uno de los componentes de la formulación, casi seguro que los efectos adversos habrían sido atribuidos al principio activo.

Caso #2

“Tintura de Naranja”

Paciente pediátrico con infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas, hipersensible a penicilina y sus derivados.

Se prescribe eritromicina suspensión oral de la marca Erythrocin 125® presentación de 25mg/mL

Inmediatamente después de la ingesta de la primera dosis el paciente presentó intenso dolor abdominal, náuseas y vómitos. Debido a que no se consideró la posibilidad de alergia a la eritromicina se sustituyó la medicación por Erythrocin 250® con presentación de 50 mg/mL y al ingerir esta presentación no se produjo ninguno de los síntomas previos.

Varios meses después se le vuelve a administrar al niño Erythrocin 125® y volvió a presentar los mismo síntomas.

Una revisión de las historias clínicas del mismo centro hospitalario donde fue atendido el niño confirmaron que en los últimos 15 años ,16 pacientes habían manifestado el mismo tipo de intolerancia al Erythrocin 125®.

El laboratorio fabricante

(Abbott) reveló que la única diferencia entre las dos formulaciones de eritromicina era el colorante y aromatizante que es tintura de naranja (Erythrocin 125®) y jarabe de cerezas (Erythrocin 250®).

Legislación

En Europa hay un marco normativo desde 1982 en el que se indicaba que las especialidades farmacéuticas de uso humano en que figuren como excipientes tartrazina, etanol, lactosa, sulfitos, ácido bórico o boratos deberán indicar en el material de acondicionamiento y en el apartado "Composición" la presencia del excipiente en cuestión.

En el 2003 la Agencia Europea del Medicamento publica su guía “Excipientes in the label and Packaged leaflet of medicinal products for human use”. (Etiquetado de excipientes en medicamentos de uso humano).

La siguiente es una lista de los excipientes de reporte obligatorio:

- Aprotinina
- Aceite de maní
- Aspartame
- Agentes colorantes “Azo”: tartrazina, azorubine, amaranto, la eritrosina, el rojo Ponceau, el amarillo anaranjado S
- Bálsamo de Perú
- Cloruro de Benzalconio
- Ácido bórico y benzoatos: ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio
- Alcohol bencílico
- Aceite de bergamota
- Bronopol
- Butilato hidroxianisole
- Butilato hidroxitolueno
- Aceite de castor
- Alcohol cetoestéarico
- Clorocresol
- Dimetil sulfóxico
- Etanol
- Formaldehído
- Frutosa
- Galactosa
- Glucosa
- Glicerol
- Heparina (como excipiente)
- Glucosa hidrogenada (jarabe)
- Lactitol
- Lactosa
- Lanolina
- Latex
- Manitol
- Compuestos orgánicos derivados del mercurio: timerosal, nitrato de fenilmercurio
- Parahidroxibenzoatos y sus ésteres
- Fenilalanina
- Potasio
- Propilenglicol y sus ésteres
- Aceite de sésamo
- Sodio
- Ácido sórbico y sus sales
- Sorbitol
- Aceite de soya
- Alcohol esteárico
- Sucrosa
- Sulfitos y metasulfitos
- Trigo
- Lanolina
- Xilitol

Ejemplos y lista de excipientes de reporte obligatorio según la Agencia Europea del Medicamento

Es importante considerar que a pesar de que los excipientes indicados en la lista anterior implican su aparición en el etiquetado del medicamento, no necesariamente es así. Debido a que algunos de ellos están condicionados a la cantidad de excipiente en la formulación, tal es el caso de la sacarosa cuando la cantidad en una dosis sea máxima a 5 gramos se debe declarar.

En caso de excipientes que no sean de declaración obligatoria pero que exista evidencia de ser causa de reacciones adversas es recomendable que los fabricantes los empiecen a incluir en la sección de advertencias de los prospectos.

Las agencias reguladoras coinciden en que esta legislación proporcionará más protección a los pacientes.

En conclusión, desde un punto de

vista físico una especialidad farmacéutica es la suma de cada uno de sus componentes activos o no, pero desde un punto de vista farmacológico un medicamento no incluye sus excipientes. sin embargo, está demostrado que no solo las sustancias activas son capaces de producir efectos adversos.

Al realizar la lectura de los ejemplos anteriores queda claro que la idea tradicional de inercia asociada a los excipientes no se ajusta a las condiciones reales.

También por lo general las reacciones adversas asociadas a excipientes son poco frecuentes y poco graves en relación con las reacciones adversas producidas por los principios activos, a veces, es necesario que transcurran años de utilización para que se pueda demostrar la causalidad.

El farmacéutico tiene como función conocer y asesorar tanto al médico como al paciente respecto a los principios activos y excipientes presentes en las formulaciones y las posibles reacciones adversas relacionadas con ellos.

Algunas veces se deja de utilizar un principio activo por no comprobar si la reacción adversa se debe en realidad a los excipientes.

Se debe recordar, que la máxima información disponible sobre excipientes se indica en el etiquetado y prospecto del medicamento.



“La idea tradicional de inercia asociada a los excipientes no se ajusta a las condiciones reales”

Alertas de Farmacovigilancia Enero – Febrero 2013

A continuación un resumen de las alertas de Farmacovigilancia más importantes emitidas por las agencias reguladoras internacionales durante los meses de enero y febrero del 2013.

Domperidona: la agencia australiana del medicamento a raíz de un estudio epidemiológico reciente recomienda que se inicie el tratamiento con domperidona a las dosis más bajas posibles debido a que se encontró un aumento del riesgo de las arritmias ventriculares o casos de muerte súbita cuando el medicamento se usa a dosis superiores de 30 mg en pacientes mayores de 60 años. Se recomienda a los

pacientes interrumpir la medicación en caso de mareos, palpitaciones o convulsiones. También se recuerda a los profesionales que la domperidona está contraindicada con el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 como el ketoconazol, claritromicina, fluconazol, amiodarona, entre otros debido a que pueden prolongar el intervalo QT.

Fingolimod: la agencia australiana del medicamento emite una alerta-recordatorio sobre los efectos cardiovasculares asociados a este medicamento y se contraindica su uso concomitante con antiarrítmicos de Clase IA y Clase III. Además, al administrar Fingolimod por pri-

mera vez, se requiere que el paciente sea monitorizado y realizar electrocardiograma.

Estatinas: la agencia canadiense informa sobre una actualización de la sección de seguridad del etiquetado de las estatinas. La actualización consiste en informar sobre el riesgo de aumento de presión arterial y el aumento de los niveles en sangre asociadas al uso de estatinas en pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes. La agencia afirma que a pesar de esto, son mayores los beneficios observados que los efectos adversos reportados.



Alertas de Farmacovigilancia Enero – Febrero 2013

Telaprevir: La FDA alerta sobre una serie de reportes de reacciones cutáneas severas producidas por Telaprevir. Este medicamento es utilizado en el tratamiento de la Hepatitis C en combinación con peginterferon alfa y ribavirina. Esta alerta fue incluida en el etiquetado del producto y se informa que el tratamiento se debe suspender en caso de aparecer reacciones de este tipo.

Tolvaptan: la FDA informa sobre el potencial daño hepático asociado a este medicamento. En un estudio aleatorizado realizado en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, los pacientes expuestos al Tolvaptan desarrollaron un aumento significativo de la Alanina aminotransferasa (ALT). Estas alteraciones se observaron principalmente durante los primeros 18 meses de tratamiento. Al discontinuar el tratamiento los pacientes resolvieron positivamente. La FDA recomienda a los médicos tratantes realizar monitores periódicos de las enzimas hepáticas a pacientes con estos tratamientos y especialmente en aquellos con fatiga, anorexia, ictericia y orina oscura. Si se sospecha daño hepático el medicamento debe ser suspendido.

Zolpidem: La FDA recomienda administrar dosis mínimas de este medicamento al acostarse debido a que se observado que algunos pacientes tiene niveles sanguíneos muy altos en la mañana siguiente, lo que les imposibilita realizar actividades que impliquen estar alerta. El riesgo es aún mayor en pacientes que toman la formulación de liberación retardada y también hay más riesgo en mujeres. La FDA espera más información y continua evaluando el riesgo de este medicamento y otros utilizados en insomnio y sus consecuencias en situaciones o momentos del día que requieran mantenerse alerta.

Carbamazepina, oxcarbamazepina y eslicarbazepina: la agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios del Reino Unido informa sobre el potencial de desarrollar reacciones cutáneas serias asociadas a la presencia del alelo HLA-A* 3101 y estos medicamentos. La presencia del alelo se ha reportado en pacientes europeos de origen o de descendencia japonesa. Los antígenos leucocitarios humanos están implicados en una respuesta inmunitaria anormal.

Entre las reacciones reportadas están: Síndrome de Steven Johnson, exantema pustuloso generalizado y el rash maculopapular. Aún no se ha determinado como medida regulatoria el hacer examen genético antes de recibir estos tratamientos, pero si se sugiere siempre establecer el riesgo– beneficio.

Ciproterona y progestágeno de tercera y cuarta generación: la Agencia Española del Medicamento ha iniciado una revisión de la relación riesgo– beneficio de medicamentos que contienen esta combinación. El uso de contraceptivos orales que contienen progestágenos de tercera o cuarta generación, como desogestrel, gestodeno o drospirenona, se asocia al doble de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en comparación con levonorgestrel

La agencia francesa del medicamento anunció la suspensión de la comercialización de preparados con esta combinación por esta misma causa desde enero de este año.

Antiepilépticos durante la gestación: El Instituto Catalán de Farmacología informa sobre un artículo publicado en The Lancet Neurology en enero de 2013 en el que se indica que la exposición fetal al ácido valproico se asocia a una reducción del cociente intelectual, dependiente de la dosis. en los niños a los 6 años de edad, según los resultados del estudio observacional prospectivo NEAD. Los resultados del análisis intermedio del estudio NEAD,

publicados en 2009, mostraron que los niños de madres tratadas con ácido valproico durante la gestación presentaban una función cognitiva alterada a los 3 años de edad, en comparación con otros antiepilépticos. Un total de 224 niños completaron el seguimiento hasta los 6 años. Según los resultados definitivos del estudio, la exposición fetal al ácido valproico se asoció a un menor coeficiente intelectual a los 6 años (8 a 11 puntos menos) que con otros antiepilépticos, como la carbamazepina, la lamotrigina o la fenitoína. Esta afectación de la función cognitiva podría ser atribuible a cambios en las capacidades verbales inducidos por la exposición a los fármacos antiepilépticos.

Tetracepam: La Agencia Europea del Medicamento está revisando la información de seguridad de este medicamento, debido a un aumento de las notificaciones de reacciones cutáneas severas. La agencia establecerá próximamente la relación riesgo beneficio de este tratamiento debido a que la tasa de reacciones adversas es más elevada con este medicamento que con otras benzodiazepinas.

Denosumab: el Instituto Catalán de Farmacología alerta según un “Drug Safety Update de la Agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios del Reino Unido que existe un aumento del riesgo de fracturas femorales atípicas en pacientes con osteoporosis postmenopáusica en tratamiento prolongado con denosumab. Se notificaron dos casos confirmados de fractura atípica en pacientes tratados con denosumab 60 mg durante 2,5 años o más. Se estima una incidencia de 1 a 10 por 10.000 pacientes tratados. Se recomienda informar a los pacientes y suspender el tratamiento en caso de sospecha de fractura atípica.

Bibliografía



División de Farmacología Clínica. Instituto Catalán de Farmacología. Universidad Autónoma de Barcelona. Setiembre–Octubre 1985. Butlletí Groc– **Excipientes y aditivos: peligros ocultos de los medicamentos y en la sustitución de una marca por otra.**

Guidelines Volume 3B. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. **Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use.** European Comisión. Enterprise Directorate-General. Revision 1. Brussels, ENTR/F2/BL D(2003). July 2003.

Viamote, A. 2007. **Reacciones Adversas debidas a los excipientes.** Centro de Información de Medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra.

www.agemed.es/actividad/documentos/docs/circular2008-2.pdf

<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/jun2008/regulacion-y-politicas-europa/>

Alertas de Farmacovigilancia

Agencia Europea del Medicamento:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/regulation.jsp&mid=>

U.S. Food and Drug Administration:

<http://www.fda.gov/>

Instituto Catalán de Farmacología: Butlletí Groc

<http://w3.icf.uab.es/notibg/bgcat.php>

Pharmaceutical Newsletter:

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

Toda la bibliografía utilizada en este trabajo está a disposición de los lectores que la soliciten.

Redacción y diseño

Dra. Cristina Fernández Barrantes

Farmacéutica

Hospital San Juan de Dios

Centro de Información de Medicamentos



Correspondencia

farmacovigilanciahsjd@gmail.com

cristifdez@gmail.com

Ediciones anteriores de este boletín en:

Página del colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

<http://www.colfar.com>

Revista Clínica HSJD-Escuela de Medicina UCR

<http://revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr>

