

## CUÁNDO LOS EXCIPIENTES PUEDEN SER CAUSA DE PROBLEMAS

Recomendaciones y consideraciones ante un paciente con necesidades especiales

Laura Diego\* y Laia Robert\*

\*CedimCat (Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya)

### Resumen

*Los excipientes son sustancias inertes y sin acción terapéutica, pero necesarias para la fabricación de los medicamentos. Aunque generalmente son inocuos, algunos pueden provocar efectos no deseados en pacientes con determinadas alergias o intolerancias. Por este motivo, la normativa vigente establece cuáles son los excipientes de declaración obligatoria y la información que debe incluirse en el prospecto y en la ficha técnica del producto.*

*La lactosa es un excipiente ampliamente utilizado como agente de compresión directa, aglutinante y diluyente para cápsulas y comprimidos. En la mayoría de los pacientes con intolerancia a la lactosa es poco probable que la lactosa de los medicamentos comporte síntomas gastrointestinales graves, pero en casos de intolerancia se recomienda utilizar formulaciones diferentes, cambiar de vía de administración, utilizar un medicamento alternativo sin lactosa o cambiar de principio activo.*

*Aparte de la intolerancia a la lactosa, otros ejemplos de situaciones clínicas relacionadas con los excipientes a tener en consideración son: el gluten en pacientes con enfermedad celíaca; el aceite de cacahuete y el aceite de soja y las posibles reacciones alérgicas; el uso de vacunas en pacientes con alergia a la proteína del huevo; los efectos adversos de algunos colorantes y conservantes; los hidratos de carbono en pacientes con dieta cetogénica; el etanol y el riesgo de intoxicación etílica, y el uso de excipientes de origen animal en pacientes con determinadas creencias culturales o religiosas.*

**Palabras clave:** excipientes, intolerancia, alergias.

### Introducción

La palabra excipiente deriva del latín «excipere», que significa «exceptuar» o «diferente de». Los excipientes farmacéuticos son todas aquellas sustancias que contienen un medicamento diferente del principio activo. En general, se consideran sustancias inertes, sin acción terapéutica, pero son esenciales para la fabricación de medicamentos, ya que ayudan a mantener la forma física, la calidad, la estabilidad, la biodisponibilidad y también la aceptabilidad del paciente, entre otros.<sup>1,2</sup>

Aunque los excipientes se consideran sustancias inocuas, en determinados pacientes pueden comportar efectos no deseados

como reacciones alérgicas, efectos adversos o interaccionar con otros medicamentos.<sup>1</sup> Es más probable que estas reacciones se presenten en pacientes con sensibilidad a ingredientes similares, en pacientes polimedicados o cuando la cantidad de excipientes es alta en relación con el peso corporal, como es el caso de los bebés prematuros.<sup>2</sup> Sin embargo, cuando se presenta un evento adverso generalmente se piensa en el principio activo y no en el excipiente.

La información que los fabricantes deben proporcionar sobre los excipientes está regulada por la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos, el Real Decreto 1345/2007 y la Circular 2/2008. El marco normativo vigente establece cuáles

son los excipientes de declaración obligatoria, así como la información y las advertencias de seguridad que se deben incluir en el prospecto y la ficha técnica. Sin embargo, la definición de excipiente no tiene en cuenta los residuos de sustancias originadas durante el proceso de fabricación, impurezas y disolventes residuales, lo que en algunas situaciones dificulta conocer algunos datos con precisión, como por ejemplo, si alguno de los excipientes empleados es de origen animal.

Aunque hay una gran cantidad de situaciones que requieren especial precaución, este artículo aborda sólo algunos de los problemas más frecuentes asociados con los excipientes (gluten, lactosa, aceite de cacahuete, huevo, etc.), qué precauciones se deben tener en cuenta, dónde buscar la información sobre un excipiente en concreto y qué alternativas se pueden valorar en cada caso.

## El gluten del almidón y pacientes con enfermedad celíaca

El almidón y los derivados que se utilizan en la formulación de medicamentos derivan principalmente del maíz, la patata o la tapioca, por lo tanto son libres de gluten. Estos, sin embargo, también pueden derivar de otros cereales como el trigo, la cebada o el centeno, y por lo tanto contener gluten.<sup>3-5</sup> En la tabla 1, se detallan los excipientes que se emplean en la formulación farmacéutica que pueden contener gluten y sus usos.

El gluten es el término empleado para denominar el complejo de proteínas insolubles en agua provenientes de diferentes cereales de grano, concretamente del trigo, del centeno y de la cebada.<sup>7-9</sup> Estas proteínas no se digieren completamente y pasan la barrera epitelial donde interactúan con células presentadoras de antígenos.<sup>8,9</sup> En los pacientes con enfermedad celíaca (EC) se produce una respuesta inmunitaria tanto innata como adquirida al gluten que conlleva una reacción inflamatoria y un daño en la mucosa intestinal proximal. Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas relacionados con una malabsorción como diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y deficiencias de nutrientes y vitaminas.<sup>2,4,8-10</sup>

El almidón derivado del trigo, por ejemplo, puede conllevar problemas en pacientes con EC. Sin embargo, hay que tener en

cuenta que este almidón se considera de calidad farmacéutica, está altamente procesado y contiene poca cantidad de gluten (no más de 100 ppm).<sup>11</sup> El almidón y sus derivados se consideran excipientes de declaración obligatoria. Así pues, cuando un medicamento contiene como excipiente almidón de trigo, cebada, centeno, triticale (híbrido entre el trigo y el centeno) y / o sus derivados, es necesario que en el prospecto, ficha técnica y etiquetado del medicamento, aparezca si el contenido de gluten es inferior o superior a 20 ppm, la planta de la que proviene el almidón y si es adecuado o no para pacientes celíacos y pacientes con alergias.<sup>12</sup> Una situación clínica completamente diferente a la EC son los casos de alergia al trigo o a otros cereales en los que estaría totalmente contraindicado su uso.<sup>12</sup>

**Si un medicamento contiene como excipiente almidón de trigo, cebada, centeno, triticale y / o sus derivados, en el prospecto, en la ficha técnica y en el etiquetado del medicamento, aparece información sobre si el contenido de gluten es inferior o superior a 20 ppm (20 mg/kg), la planta de la cual proviene y si es adecuado o no para pacientes celíacos y pacientes con alergias a algún cereal.**

## La lactosa, un excipiente a considerar en casos de intolerancia y en pacientes alérgicos a la leche de vaca

La lactosa es un excipiente que se utiliza principalmente como agente de compresión directa, aglutinante y diluyente para cápsulas y comprimidos, agente de apoyo para los polvos de inhalación y como adyuvante de liofilización.<sup>6</sup> Se trata de un excipiente de declaración obligatoria. En este sentido, es conveniente que en el prospecto, en la ficha técnica y en el etiquetado de los medicamentos, aparezca si contiene lactosa, la cantidad exacta y las consideraciones de administración en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa.<sup>12</sup>

La intolerancia a la lactosa es un síndrome clínico donde la ingesta de lactosa conlleva dolor abdominal, flatulencia y diarrea debido a la falta de absorción de la lactosa. Estos síntomas se han atribuido a concentraciones bajas de lactasa en el intestino

**Tabla 1. Excipientes que pueden contener gluten.** <sup>3,5,6</sup>

Excipiente	Fuente	Usos
Almidón	Principalmente derivan del arroz, la patata o la tapioca, por tanto son libres de gluten, pero también pueden derivar de otros cereales como el trigo, la cebada y el centeno.	Aglutinante de cápsulas y comprimidos, diluyente de cápsulas y comprimidos, desintegrante, agente que incrementa la viscosidad.
Dextrinas	Proviene de la hidrólisis por calor o con ácido clorhídrico del almidón de la patata, pero también pueden derivar del trigo, el arroz o la tapioca.	Agente para microencapsulado, agente para endurecer, aglutinante de cápsulas y comprimidos, diluyente de cápsulas y comprimidos, agente que aumenta la viscosidad.
Dextrosa	Azúcar que se obtiene a partir de almidón.	Aglutinante de cápsulas y comprimidos, diluyente, agente tonificante y agente edulcorante.
Maltodextrina	Hidrolizado de almidón que se obtiene principalmente del maíz, pero que también puede provenir del trigo, la patata o el arroz.	Antiaglomerante, agente de recubrimiento, excipiente de compresión directa, aglutinante de cápsulas y comprimidos, diluyente de cápsulas y comprimidos, agente tonificante y agente que aumenta la viscosidad.
Almidón modificado / pregelatinizado	Almidón químicamente o mecánicamente procesado que puede derivar del maíz, el trigo, la patata o la tapioca.	Aglutinante de cápsulas y comprimidos, agente diluyente y disgregante.

delgado.<sup>13</sup> En pacientes intolerantes, la lactosa no es hidrolizada ni absorbida por el intestino delgado y pasa al colon donde la flora bacteriana la convierte en ácidos grasos de cadena corta y gas, por lo que estos compuestos son los responsables de los síntomas abdominales. Los síntomas varían según la cantidad de lactosa ingerida, de la capacidad del paciente de digerirla y de la cantidad y tipo de flora intestinal.<sup>13,14</sup>

La cantidad de lactosa en la medicación oral es pequeña en comparación con los productos lácteos de la dieta. En general, la dosis diaria de lactosa en la mayoría de medicamentos es <2 g / día y se ha sugerido que la mayoría de los pacientes intolerantes a la lactosa pueden ingerir hasta 12 g de lactosa al día (el equivalente a un vaso de leche al día), sin la aparición de síntomas gastrointestinales.<sup>11,15,16</sup> Teniendo en cuenta esto, y exceptuando casos de intolerancias graves a la lactosa, es poco probable que la lactosa que hay en los medicamentos y otros productos farmacéuticos sólidos de administración oral, comporte síntomas gastrointestinales graves. Aunque en la mayoría de las situaciones no habrá que cambiar a un medicamento sin lactosa, se recomienda evaluar la situación de forma individualizada, especialmente en los pacientes pediátricos.<sup>13,17</sup>

Se han notificado casos de intolerancia a la lactosa de los medicamentos, por ejemplo, con las cápsulas para inhalación y con la tranilcipromina.<sup>18-22</sup> También se ha publicado un estudio en adultos donde se han realizado tests de aliento de hidrógeno después de la ingesta de cápsulas con 400 mg de lactosa y cápsulas placebo. No se observaron diferencias en los tests entre los dos grupos ni en la gravedad de los síntomas. Los autores de este estudio concluyeron que la deficiencia de lactasa no debe considerarse una contraindicación en el uso de medicación que contenga como máximo 400mg de lactosa.<sup>23</sup>

Aunque la mayoría de pacientes pueden tolerar las cantidades habituales de lactosa que contienen los medicamentos, en el caso de pacientes con intolerancia grave se recomienda revisar la cantidad de lactosa del medicamento prescrito y, en caso necesario, hay que considerar otras formulaciones, otras vías de administración, utilizar un medicamento alternativo sin lactosa e, incluso, valorar un cambio de principio activo.<sup>17</sup>

Una situación clínica diferente es la alergia a las proteínas de la leche de vaca, una de las más habituales en niños. Ésta no está mediada por la IgE y tiene tendencia a resolverse durante la infancia, mientras que si está mediada por la IgE puede persistir. La caseína y las proteínas del suero de la leche son las responsables de las manifestaciones: urticaria, angioedema, anafilaxia, dermatitis atópica, esofagitis y manifestaciones gastrointestinales.<sup>24</sup> La lactosa de grado farmacéutico se considera que no contiene o contiene muy poca cantidad de proteína láctea; sin embargo, es posible que algunos medicamentos produzcan reacciones en niños con alergia grave a la leche de vaca.<sup>25</sup> Uno de los ejemplos de estas reacciones es el caso de la metilprednisolona. La notificación de diferentes casos de reacciones alérgicas en pacientes a los que se les había administrado por vía parenteral metilprednisolona con lactosa bovina como excipiente ha hecho que recientemente se haya hecho una revisión en el ámbito europeo de la metilprednisolona parenteral.<sup>26</sup> Además de los glucocorticoides inyectables,

también se ha notificado la presencia de pequeñas cantidades de proteínas lácticas en algunas presentaciones de glucocorticoides orales y en los inhaladores de polvos secos.<sup>27-29</sup> Consecuentemente, en pacientes asmáticos y alérgicos a la leche de vaca, se recomienda utilizar inhaladores presurizados que utilizan medicación líquida y agentes propelentes y, en general, en todos los pacientes con alergia grave a la leche de vaca, se recomienda emplear, siempre que sea posible y factible, medicamentos sin lactosa.<sup>25</sup>

**En la mayoría de los pacientes con intolerancia a la lactosa es poco probable que la lactosa de los medicamentos comporte síntomas gastrointestinales graves. En casos de intolerancia grave o en pacientes alérgicos a la leche de vaca, hay que considerar otras formulaciones, otras vías de administración, utilizar un medicamento alternativo sin lactosa e, incluso, valorar un cambio de principio activo.**

## Aceite de cacahuete y aceite de soja y la posible reactividad cruzada

El aceite de cacahuete se utiliza como disolvente en inyecciones intramusculares de liberación sostenida, vitaminas, hormonas y como vehículo de diferentes preparaciones tópicas. También se ha empleado este aceite en emulsiones para regímenes nutricionales, en enemas y en gotas nasales.<sup>6,11</sup> La alergia al cacahuete es una de las alergias alimentarias más frecuentes, se estima que afecta a 1 de cada 50 niños.<sup>30</sup> Se han notificado reacciones adversas al aceite de cacahuete presente en alimentos y formulaciones farmacéuticas tales como *rash* cutáneo grave y choques anafilácticos. Este excipiente se considera un aceite refinado, de grado farmacéutico y en el que se han retirado las proteínas del cacahuete, aunque pueden quedar restos. De momento, no hay suficiente información que permita concluir que la exposición a formulaciones farmacéuticas con aceite de cacahuete comporte una sensibilización a las proteínas del cacahuete.<sup>11</sup> Sin embargo, este es un excipiente de declaración obligatoria y es necesario evitar aquellos medicamentos que lo contengan en pacientes con alergia al cacahuete.<sup>12</sup>

El aceite de soja se emplea como vehículo para la administración de diferentes principios activos en forma de emulsiones, liposomas y microsferas, y también es ampliamente utilizado como fuente de grasa en los regímenes de nutrición parenteral.<sup>6</sup> Aunque este aceite se considera esencialmente no tóxico y no irritante, se han notificado casos de reacciones adversas graves y casos de hipersensibilidad y es, también, de declaración obligatoria. En pacientes con alergia a la soja, hay que evitar los medicamentos y otros preparados farmacéuticos que lo contengan. Teniendo en cuenta que el cacahuete y la soja provienen de la misma familia (legumbres) se han generado dudas de si los pacientes alérgicos al cacahuete también pueden ser alérgicos a la soja. La información disponible sobre esta posible reactividad cruzada es limitada y en algunos casos contradictoria. No obstante, las guías europeas recomiendan que los medicamentos y productos farmacéuticos que contienen aceite de soja indiquen que en pacientes con alergia a la soja o a los cacahuets están contraindicados y no deben utilizarse.<sup>12,31,32</sup>

**En pacientes con alergia al cacahuete y / o a la soja no se deben utilizar medicamentos y preparados farmacéuticos que contengan cualquiera de estos productos como excipientes.**

## Alergia a las proteínas del huevo y administración de vacunas y otros medicamentos

El huevo es una causa habitual de reacciones alérgicas en niños y adolescentes y se estima que su prevalencia es del 1,6% a los 2,5 años y del 0,1% en la población adulta.<sup>11</sup> Aunque el huevo no se trata propiamente de un excipiente para la formulación de las vacunas, se considera un material residual del proceso de cultivo de los virus necesarios para obtener la vacuna.<sup>33</sup>

La vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) y la vacuna de la rabia se fabrican a partir de fibroblastos que derivan de embriones de pollo y no del huevo y, por tanto, la cantidad de proteína de huevo sería despreciable. Teniendo en cuenta esto, y aunque hayan algunas advertencias en la ficha técnica, estas vacunas se pueden administrar de forma normal en pacientes con alergia al huevo.<sup>34</sup>

La vacuna de la fiebre amarilla se cultiva en embriones de pollo y contiene cantidades considerables de proteína de huevo y, por tanto, no debe administrarse en individuos con una reacción anafiláctica al huevo previa.<sup>11</sup>

La mayoría de vacunas de la gripe se cultivan en embriones de pollo y contienen también cantidades considerables de proteína derivada del huevo.<sup>11</sup> Por este motivo, habitualmente no se recomienda la administración de la vacuna antigripal desarrollada en huevo embrionado en pacientes con episodios previos de hipersensibilidad grave al huevo y se recomiendan las vacunas producidas en cultivos celulares. La experiencia de uso de la vacuna antigripal inactivada producida en huevo y administrada en pacientes con alergia al huevo indica que la probabilidad de una reacción grave es improbable; sin embargo, de forma

ocasional se han notificado casos de anafilaxis. En este sentido, se recomienda vacunar estos pacientes en un entorno que garantice la seguridad ante una eventual reacción anafiláctica y seguir las recomendaciones que establece la [Guía técnica para la campaña de vacunación antigripal estacional 2017 del Departamento de Salud](#) donde se contraindica la vacuna antigripal en personas que hayan sufrido una reacción alérgica grave (por ejemplo, un shock anafiláctico) previamente. En las personas con historia de alergia al huevo que sólo han presentado urticaria u otra sintomatología que haya requerido el uso de epinefrina o alguna otra intervención médica de emergencia se recomienda la administración de la vacuna antigripal inactivada.<sup>35</sup>

Aparte de las vacunas, se debe tener precaución con otros medicamentos como las emulsiones lipídicas que contienen huevo (por ejemplo, el propofol y los lípidos de nutrición parenteral), y también aquellos que contienen lisozima de huevo presente en la clara, ya que se han notificado varios casos de reacciones anafilácticas.<sup>36</sup>

**Aunque no se trata propiamente de un excipiente, las proteínas derivadas del huevo pueden quedar como residuo en el proceso de fabricación de las vacunas. Hay que tener especial precaución en pacientes con alergia al huevo y hacer una selección de las vacunas, principalmente las de la gripe, en función de la gravedad de la anafilaxia y la disponibilidad de vacunas libres de huevo.**

## Reacciones adversas de colorantes y conservantes

Algunas sustancias utilizadas habitualmente como aditivos alimenticios pueden estar presentes en los medicamentos. Los colorantes, como la tartrazina, se han asociado a un déficit de atención en niños y aún se usan en algunos medicamentos.<sup>11</sup> Por este motivo, algunos pacientes podrían pedir evitar estas sustancias. Por otra parte, el cloruro de benzalconio, el

**Tabla 2. Reacciones adversas a los colorantes y conservantes de los medicamentos.<sup>11</sup>**

Excipiente	Función	Comentarios
Tartrazina	Colorante	Se han notificado casos de hipersensibilidad e hiperactividad en niños
Aspartamo	Edulcorante	Evitar en los pacientes con fenilcetonuria
Cloruro de benzalconio	Conservante	Broncoconstricción (nebulizado) y toxicidad ocular (en soluciones de lentes de contacto y colirios multidosos)
Metabisulfito sódico	Antioxidante	Se han notificado con todos los sulfitos hipersensibilidad, broncoespasmo y anafilaxia

**Tabla 3. Excipientes a tener en cuenta en dietas cetogénicas.**

Función	Excipientes
Edulcorante	Sucrosa, fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, aspartamo, sacarina y jarabe de trigo
Otros azúcares	Glucosa, dextrosa y lactulosa
Conservante	Alcohol

conservante más frecuente en los colirios, se ha asociado a diferentes reacciones adversas a nivel ocular como sequedad o glaucoma.<sup>37</sup> También se han detectado reacciones adversas con algunos de los conservantes como los que se muestran en la tabla 2.

## Excipientes como aportación de hidratos de carbono y dieta cetogénica

La dieta cetogénica se utiliza como terapia, especialmente en niños con convulsiones que no responden al tratamiento. Se trata de una dieta rica en lípidos y baja en carbohidratos y proteínas en proporción 4:1 o 3:1. Un gran número de estos pacientes toman también medicación anticósmica, y como en la mayoría de los casos se trata de niños, la medicación frecuentemente se prescribe en formulaciones líquidas.<sup>38</sup>

Los carbohidratos presentes en los medicamentos pueden suponer un problema, ya que pueden provocar que se exceda la cantidad máxima recomendada. Por ejemplo, la dosis máxima de hidratos de carbono en un paciente de entre 1 y 10 años es de 5-15 g, mientras que la dosis diaria de jarabe de ácido valproico puede aportar hasta 20 g de hidratos de carbono.<sup>38</sup>

Además de los azúcares, hay otros excipientes que también pueden ser una fuente de hidratos de carbono (ver tabla 3) y en este sentido hay que recordar, que los productos "sin azúcar" no significa necesariamente que no sean una fuente de hidratos de carbono.<sup>38</sup>

**En los pacientes con dieta cetogénica hay que tener en cuenta el aporte de hidratos de carbono de la medicación a la cantidad total diaria permitida en este tipo de dieta.**

## Excipientes de origen animal en pacientes con determinadas creencias culturales o religiosas

El debate en relación al origen animal de los productos es cada vez más frecuente en nuestra sociedad. La religión, la cultura, las preocupaciones medioambientales y éticas tienen un papel importante en el tipo de alimentos que las personas consumen.

Esta inquietud puede afectar también a la toma de medicamentos y la adherencia al tratamiento.

Los datos muestran que el 75% de los 100 medicamentos más prescritos contienen algún producto de origen animal, aunque ni los pacientes ni los profesionales sanitarios son conscientes.<sup>39</sup> La gelatina o el ácido esteárico son excipientes conocidos de origen animal, pero hay otros quizás menos conocidos que también provienen de fuentes animales. Los más frecuentes se muestran en la tabla 4.<sup>39,40</sup>

La lactosa, un excipiente frecuentemente utilizado, generalmente se extrae de la leche de vaca, pero en ocasiones es de origen sintético.

La gelatina, otro excipiente frecuentemente utilizado en la fabricación de cápsulas, es generalmente de origen bovino o porcino, pero el origen de un excipiente puede variar entre medicamentos e, incluso, entre lotes. Esto es importante en pacientes con convicciones religiosas estrictas. Aunque la decisión final es siempre del paciente, algunas religiones aceptan excepciones y la OMS ha consensuado una serie de recomendaciones en esta línea.<sup>41</sup>

En algunas circunstancias determinar la fuente exacta de los excipientes puede ser difícil, incluso, para el laboratorio fabricante. En general, se recomienda buscar otros medicamentos alternativos que no contengan estos excipientes. Las cápsulas de gelatina, por ejemplo, se utilizan frecuentemente en medicamentos de formulación de liberación retardada, que se podrían cambiar a medicamentos de liberación inmediata. Las formulaciones líquidas también pueden ser una buena alternativa, ya que los excipientes y productos de origen animal están fundamentalmente presentes en cápsulas y comprimidos.

**Aunque las cantidades absolutas de excipientes de productos de origen animal en los medicamentos es mínima, el seguimiento estricto de las normas religiosas o culturales puede dificultar la adherencia al tratamiento. En estos casos se recomienda cambiar a un medicamento equivalente.**

## Etanol e intoxicación etílica

El etanol y las diferentes soluciones acuosas se utilizan ampliamente en la formulación de medicamentos y productos cosméticos. Aunque que el uso principal es como disolvente, también se utiliza como desinfectante y conservante antimicrobiano. Las

**Tabla 4. Excipientes de origen animal.**

Excipiente	Función	Origen
Gelatina	Elaboración de las cápsulas	Tejido conectivo de vacas o cerdos
Lactosa	Aglutinante	Leche de vaca. Generalmente es de origen sintético
Lanolina	Base de pomadas y emulsionante	Lana de oveja
Ácido oleico	Emoliente y emulsionante	Grasa de origen vacuno u ovino
Ácido esteárico	Lubricante	Grasa de origen vacuno, ovino y otros animales
Ácido carmínico	Pigmento	Cochinilla y otros insectos

soluciones tópicas de etanol también se emplean en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos como potenciadores de la penetración.<sup>6</sup>

Aunque los síntomas de intoxicación por etanol se asocian al consumo de bebidas alcohólicas, el consumo de medicamentos que contienen alcohol como excipiente, si se ingieren o administran en cantidades suficientemente elevadas, también pueden conllevar síntomas de intoxicación etílica.<sup>6</sup>

La legislación europea indica que hay que distinguir entre las concentraciones inferiores a 100 mg por dosis de aquellos medicamentos en los que la concentración es superior. En el primer caso, el medicamento se puede considerar seguro para el uso en niños, en cambio concentraciones superiores a 100 mg/dosis se consideran inseguras y es necesario que en el etiquetado se declare la potencial toxicidad del medicamento y que no se debe prescribir en niños.<sup>42</sup> De hecho, la población pediátrica es una de las poblaciones con más riesgo de intoxicación debido a la inmadurez de la actividad de la alcohol deshidrogenasa. Se han notificado casos de efectos adversos debido al alcohol de los medicamentos en niños y se han realizado estudios en recién nacidos sobre la concentración de alcohol ante la exposición a medicamentos habituales, como los suplementos de hierro o la furosemida.<sup>43,44</sup>

Además de los pacientes pediátricos, hay que tener precaución con el uso de medicamentos con alcohol como excipiente en mujeres embarazadas, en pacientes de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia, y también hay que tener en cuenta que puede ser contraproducente en pacientes con alcoholismo.<sup>12</sup>

En los sistemas de farmacovigilancia de nuestro entorno, se han notificado casos de intoxicación etílica después de la ad-

ministración parenteral de quimioterápicos. En estos casos, los síntomas suelen ser inespecíficos y es difícil diferenciar si se tratan de reacciones de infusión habituales o realmente de una de intoxicación etílica.<sup>45</sup> Aparte de esto, a pesar de no ser muy habitual, se han reportado casos de intoxicación etílica por el consumo deliberado de medicamentos que contienen etanol como disolvente.<sup>6</sup>

**Hay que tener especial precaución con el alcohol de los medicamentos en pacientes con alcoholismo, mujeres embarazadas, niños, pacientes con enfermedades hepáticas y pacientes con epilepsia.**

## Dónde encontrar información sobre los excipientes

La ficha técnica del medicamento es la primera fuente de consulta para conocer los excipientes de un medicamento. Esta es accesible en línea a través [de la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#). Para buscar información adicional hay disponibles diferentes libros en línea de consulta como el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* o el *Martindale: The Complete Drug Reference*, los cuales incorporan en la monografía de cada excipiente un apartado con los aspectos de seguridad más destacados.<sup>2</sup>

También se puede consultar la normativa de la *European Medicines Agency* sobre los excipientes: *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*, en [este enlace](#).

## Conclusión

*Los medicamentos contienen productos que son esenciales para su fabricación, estabilidad y función. Estos ingredientes en principio deberían ser inertes, pero en pacientes con determinadas situaciones clínicas como intolerancias o alergias alimentarias pueden potencialmente provocar reacciones adversas.*

*Los excipientes que son susceptibles de provocar reacciones adversas son de declaración obligatoria y es fácil encontrar información en la ficha técnica del medicamento. Por el contrario, la regulación de los excipientes no tiene en cuenta los productos utilizados durante el proceso de fabricación y en este sentido puede ser complicado encontrar información precisa sobre el origen de los productos y, generalmente, requiere pedir información al fabricante o buscar una alternativa terapéutica.*

*Algunas personas con intolerancias y alergias alimentarias o con determinadas creencias religiosas o culturales podrían pedir medicamentos que no contengan un excipiente en concreto. Puede que no en todas las situaciones sea necesario evitar los medicamentos que los contengan, como por ejemplo el caso de la intolerancia a la lactosa, que salvo en casos graves, es improbable que se presenten síntomas gastrointestinales graves.*

# Bibliografía

1. What are excipients doing in medicinal products? *Drug Ther Bull.* 2009 Jul;47(7):81–4.
2. Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients-where do we begin? *Aust Prescr.* 2011;34(4).
3. Medications and Celiac Disease-Tips from a Pharmacist. *Practical Gastroenterology.* 2007 [Internet]. [Consulta: 13 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.foodintolerances.org/pdf/Plogsted-Article-Medications-and-Celiac-Disease.pdf>
4. What pharmacists should know about celiac disease. *Washington Pharmacy.* 2008 [Internet]. [Consulta: 13 de abril de 2016]. Disponible en: <http://cymcdn.com/sites/www.wspax.org/resource/resmgr/imported/ceiliacdisease.pdf>
5. Medication and Supplement Use in Celiac Disease. *US Pharmacist.* 2014;39(12):44-48. [Internet]. [Consulta: 13 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/839076>
6. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition [Internet]. [Consulta: 19 de abril de 2016]. Disponible en: <https://nurirjwati.files.wordpress.com/2012/01/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition.pdf>
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013 Jan;62(1):43–52.
8. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1731–43. 9. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ.* 2015 Jan;351:h4347.
10. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. UpToDate. [Internet]. [Consulta: 13 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=search\\_result&search=celiac+disease&selectedTitle=2~150#H23610989](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=search_result&search=celiac+disease&selectedTitle=2~150#H23610989)
11. Medicines, excipients and dietary intolerances. *Drug Ther Bull.* 2016 Aug 11;54(8):93–6.
12. Circular Número 2/2008. Instrucción sobre excipientes. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Consulta: 1 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentos/2008/docs/circular\\_02-2008\\_instruccion-excipientes.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentos/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf)
13. Lactose intolerance: Clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate [Internet]. [Consulta: 15 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/lactose-intolerance-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?source=search\\_result&search=lactose+intolerance&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/lactose-intolerance-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?source=search_result&search=lactose+intolerance&selectedTitle=1~150)
14. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients.* 2015 Sep;7(9):8020–35.
15. Zarbock SD, Magnuson B, Hoskins L, Record KE, Smith KM. Lactose: the hidden culprit in medication intolerance? *Orthopedics.* 2007 Aug;30(8):615–7.
16. Què volem dir quan parlem d'intolerància a la lactosa? Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya. 2012 [Internet]. [Consulta: 19 de abril de 2016]. Disponible en: [http://canalsalut.gencat.cat/web/content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/salut\\_alimentaria/documents/arxiu/lactosa2012.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/salut_alimentaria/documents/arxiu/lactosa2012.pdf)
17. What factors need to be considered when prescribing for lactose intolerant adults? UK Medicines Information (UKMi). 2014 [Internet]. [Consulta: 19 de abril de 2016]. Disponible en: [www.medicinesresources.nhs.uk](http://www.medicinesresources.nhs.uk)
18. Malen DG. Parnate formulation change. *J Clin Psychiatry.* 1992 Sep;53(9):328–9. 19. Petrini L, Usai P, Caradonna A, Cabula R, Mariotti S. Lactose intolerance following antithyroid drug medications. *J Endocrinol Invest.* 1997 Oct;20(9):569–70.
20. Lieb J, Kazienko DJ. Lactose filler as a cause of "drug-induced" diarrhea. *N Engl J Med.* 1978 Aug 10;299(6):314.
21. Pao M. Lactose in buspirone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999 Nov;38(11):1327.
22. Brandstetter RD, Conetta R, Glazer B. Lactose intolerance associated with Intal capsules. *N Engl J Med.* 1986 Dec 18;315(25):1613–4.
23. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Covino M, et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Oct 15;28(8):1003–12.
24. Milk allergy: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [Consulta: 28 de agosto de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/milk-allergy-clinical-features-and-diagnosis?source=search\\_result&search=milk+allergy&selectedTitle=1~117#H26](https://www.uptodate.com/contents/milk-allergy-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=milk+allergy&selectedTitle=1~117#H26)
25. Management of food allergy: Avoidance - UpToDate [Internet]. [Consulta: 28 de agosto de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-food-allergy-avoidance?source=search\\_result&search=lactose+allergy+excipient+metiprednisolone&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/management-of-food-allergy-avoidance?source=search_result&search=lactose+allergy+excipient+metiprednisolone&selectedTitle=2~150)
26. Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderin® 40 mg): no administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Consulta: 28 de agosto de 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NIMUH\\_FV\\_06-2017-Metilprednisolona.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NIMUH_FV_06-2017-Metilprednisolona.htm)
27. Nowak-Węgrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Mar;113(3):558–60.
28. Levy Y, Segal N, Nahum A, Marcus N, Garty B-Z. Hypersensitivity to methylprednisolone sodium succinate in children with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2(4):471–4.
29. Savvatanios S, Giavi S, Stefanaki E, Siragakis G, Manoussakis E, Papadopoulos NG. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):983–5.
30. Peanut, tree nut, and seed allergy: Clinical features - UpToDate [Internet]. [Consulta: 30 de agosto de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/peanut-tree-nut-and-seed-allergy-clinical-features?source=search\\_result&search=peanut+allergy&selectedTitle=2~65#H24](https://www.uptodate.com/contents/peanut-tree-nut-and-seed-allergy-clinical-features?source=search_result&search=peanut+allergy&selectedTitle=2~65#H24)
31. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Guidelines. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. European Commission. 2003 [Internet]. [Consulta: 30 de agosto de 2017]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines\\_excipients\\_july\\_2013\\_rev\\_1.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_july_2013_rev_1.pdf)
32. What issues should be considered in patients with peanut allergy requiring a medicine containing soya? Specialist Pharmacy Service. NHS [Internet]. [Consulta: 30 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-issues-should-be-considered-in-patients-with-peanut-allergy-requiring-a-medicine-containing-soya-2/>
33. CDC, Ncird. Vaccine Excipient & Media Summary - Excipients Included in U.S. Vaccines. CDC [Internet]. [Consulta: 30 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf>
34. Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;133(6):1509–18.
35. Guia técnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2017. Campanya 2017-2018. Programa de vacunacions. Agència de Salut Pública de Catalunya. [Internet]. [Consulta: 18 de octubre de 2017]. Disponible en: [http://canalsalut.gencat.cat/web/content/contingut\\_responsiu/salutAZ/G/Grip/documents/arxiu/guia\\_tecnica\\_antigripal.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/content/contingut_responsiu/salutAZ/G/Grip/documents/arxiu/guia_tecnica_antigripal.pdf)
36. Caubet J-C, Wang J. Current Understanding of Egg Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Apr;58(2):427–43.
37. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jul;29(4):312–34.
38. Pharmacist's role in managing special patient needs related to excipients. Ohio Northern University [Internet]. [Consulta: 13 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.onu.edu/files/ceiliac.pdf>
39. Why can't all drugs be vegetarian? *BMJ.* 2014 [Internet]. Vol. 348, *BMJ.* 2014. [Consulta: 30 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/752705?path=/bmj/348/7944/Analysis.full.pdf>
40. Patel K. End the silence on animal products in drugs. *BMJ.* 2013 Feb 5;346(feb05 2):f722–f722.
41. Prescribing advice on animal derived medicines in Primary Care. Grater Glasgow and Clyde. NHS. 2016. [Internet]. [Consulta: 13 de septiembre de 2017]. Disponible en: [http://www.ggcpcprescribing.org.uk/media/uploads/prescribing\\_resources/animal\\_derived\\_medicines\\_-\\_1609.pdf](http://www.ggcpcprescribing.org.uk/media/uploads/prescribing_resources/animal_derived_medicines_-_1609.pdf)
42. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Jul 21;10(4):499–502.
43. Whittaker A, Currie AE, Turner MA, Field DJ, Mulla H, Pandya HC. Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Jul 1;94(4):F236–40.
44. Marek E, Kraft WK. Ethanol pharmacokinetics in neonates and infants. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014 Dec;76:90–7.
45. Medicamentos que contienen etanol y síntomas de intoxicación etílica. Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la comunidad de Madrid. [Internet]. [Consulta: 18 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-19/3-Vol19n2mayo2012.pdf>

## En un clic...

### Armonización farmacoterapéutica

- *Guanfacina (Intuniv®)* para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces.

### Seguridad en el uso de medicamentos

- *Brivudina (Nervinex®) y fluoropirimidinas: toxicidad mortal por interacción farmacológica. Ácido valproico y gestación: malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico.* Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña.
- Alertas de seguridad de fármacos. Newsletter 40 (noviembre 2017). Centro de Información de Medicamentos de Cataluña.

### Recomendaciones, evaluaciones y guías

- Diabetes mellitus tipo 2. Nueva herramienta de ayuda a Decisiones compartidas. AQUAS.
- Nuevas consultas farmacoterapéuticas publicadas en el CIM Virtual del CedimCat, servicio online de consultas de medicamentos para profesionales:
  - Evidencia del supuesto beneficio de los suplementos de magnesio.
  - Tamoxifeno, psicofármacos e interacción vía el CYP2D6.
  - Interacción farmacológica entre el ácido fólico y la lamotrigina.

Fecha de redacción: **Septiembre 2017**

En el siguiente número: **Actualización en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en el adulto**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Joaquín Delgado

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrzejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, M. Àngels Parada, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Roser Martínez

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

