

BOLETÍN DE ASSESALUD

FÁRMACOS Y FARMACOVIGILANCIA

VOLUMEN 4, NÚMERO 1, DICIEMBRE 2019.



PRESENTACIÓN

Les damos la bienvenida a esta cuarta edición del Boletín. Les recordamos que somos un grupo de profesionales de ASSE que trabajamos con y relacionados a los fármacos y sus usos en la Institución.

Nos motiva promover el uso racional y buen uso de los recursos.

Compartiremos novedades, inquietudes surgidas en ASSE relacionadas con alertas, información de interés referentes a fármacos, usos, formas farmacéuticas, farmacovigilancia, normativa.

Por inquietudes o comentarios queda disponible el correo: medicamentos@asse.com.uy

Grupo Editor del Primer Volumen del Boletín diciembre 2020.

Q.F Mariela Méndez. Magister en Farmacología Clínica. Experto en Farmacovigilancia ASSE- Gerencia Asistencial. Medicamentos -Farmacia y Prestaciones Especiales.

Dr. Jorge Moreale. Magister en Farmacología Clínica. Experto en Farmacovigilancia. Hospital Saint Boiss.

Dr. Juan Pablo García. Magister en Farmacología Clínica, Unidad de Farmacología - Centro Hospitalario Pereira Rossell. Prof. Asociado de Farmacología, Universidad CLAEH - Facultad de Medicina

Q.F Lucía Nan. Química Farmacéutica, Servicio de Farmacia - Centro Hospitalario Pereira Rossell

Bienvenidos!!!

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA



Mariela Méndez.

En la práctica cotidiana el equipo de salud maneja un número importante de medicamentos que además de tener en su composición diferentes principios activos para diferentes objetivos terapéuticos y utilizarse por diferentes vías de administración, pueden tener diferentes mecanismos de manufactura y desarrollo que le otorguen características especiales. Una de estas posibilidades logradas por diseño y muchas veces con gran intervención de tecnología y recursos de investigación son las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FLM).

Básicamente a partir de un proceso tecnológico se modifica la interacción que el medicamento realiza con el medio con el que interactúa. Es así que se obtiene un medicamento modificado que tendrá un comportamiento deseado y buscado diferente al que tendría en una formulación convencional.

Cabe mencionar que la Food and Drug Administration (FDA), utiliza el término "liberación controlada" para referirse a las FLM. De acuerdo a la definición de Farmacopea podemos tener:

Formas farmacéuticas de liberación convencional/inmediata.

Medicamentos en los que la liberación de él o los principios activos, no está deliberadamente modificada por un diseño de la formulación ni por un método de fabricación especial.

Formas farmacéuticas de liberación modificada. (FLM)

Medicamentos en los que la velocidad y el lugar de liberación de él o los principios activos, es diferente al de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía.

Esta modificación se consigue por una formulación particular o por un método de fabricación especial. Por ejemplo se puede obtener una formulación donde el principio activo se libere escalonadamente en el tiempo (la velocidad de liberación es limitante en el proceso de absorción), prolongándose el efecto terapéutico.

Las FLM incluyen formas farmacéuticas de liberación prolongada, de liberación retardada, de liberación repetida y de liberación sostenida. Es bueno recordar que existen formas farmacéuticas de liberación modificada para diferentes vías de administración.

- Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral, son las más numerosas y ampliamente utilizadas.
- Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración tópica por vía transdérmica.
- Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración parenteral.
- Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración ocular.

Es importante recordar que habitualmente se utiliza la expresión «formas retard» para englobar diferentes sistemas de liberación, aunque estrictamente estas formas solamente corresponden a las de liberación retardada y no debe utilizarse como sinónimo del término liberación modificada, dado que las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo, sino también a prolongar su acción.

Cual es el fin buscado con estas formas farmacéuticas? Qué se puede lograr con las mismas?

Son formas farmacéuticas en las cuales se eligen las características de la liberación en el curso del tiempo y/o en la localización donde

serán liberados los principios activos. Logrando objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas farmacéuticas convencionales.

Las ventajas de las FLM incluyen:

- Reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico. Las FLM permiten que los medicamentos con una duración de acción corta puedan ser administrados con menor frecuencia, algo especialmente importante en el caso de pautas de 3 o más tomas diarias.
- Reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, ya que la reducción de picos plasmáticos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida. También contribuyen a evitar las concentraciones plasmáticas subterapéuticas al final del intervalo posológico, con la consiguiente pérdida de eficacia.
- Control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal; éste es el caso de los fármacos con cubierta entérica, que liberan el fármaco directamente en el intestino delgado.

De esta forma se protege el fármaco de la degradación por el ácido del estómago y también se protege teóricamente el estómago de una posible acción gastrolesiva del medicamento.

Ejemplos de FLM

Fármacos con estrecho margen terapéutico si se formulan como FLM se logra mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad: teofilina, litio.

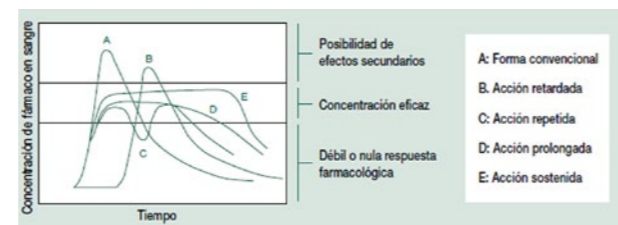
Fármacos que se absorben rápidamente, como *nifedipina*, si se formulan como una FLM se pueden reducir los picos plasmáticos elevados que se han asociado a efectos adversos (taquicardia refleja, oscilaciones tensión arterial).

Fármacos de corta duración de acción como la morfina, que precisan varias tomas diarias, formulado como FLM se logra mantener efecto por más tiempo.

Fármacos que se degradan en medio ácido, como el caso de los *inhibidores de la bomba de protones*, formulados como FLM se logra que una concentración adecuada del principio activo se absorba para lograr el efecto terapéutico necesario, por no haberse inactivado en el estómago.

Fármacos para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento es bajo y reducir las tomas es una ventaja. Ejemplo *antipsicóticos de depósito*.

➤ Tipos de Liberación modificada:



Formas farmacéuticas de liberación sostenida.

Liberan inicialmente la cantidad necesaria de principio activo para conseguir tener la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y posteriormente liberan el resto del principio activo, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas. Por lo tanto se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante. El principio activo se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones.

- Formas farmacéuticas de liberación prolongada o extendida.

El principio activo, se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el paciente, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación.

Es decir, estas formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante, observándose

un nivel plasmático que varía dentro de la zona terapéutica.

El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas convencionales.

- Formas farmacéuticas de liberación repetida.

Son aquellas que inicialmente proporcionan una dosis simple de principio activo y a un tiempo posterior liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se libera el principio activo en dos o más dosis iguales espaciadas en el tiempo.

- Formas farmacéuticas de liberación retardada o diferida.

Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema.

Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes. Formas farmacéuticas con cubierta entérica que liberan el principio activo directamente en el intestino delgado.

Además se puede considerar otro tipo de FLM: las Formas farmacéuticas de liberación sitio específica: Son las formas farmacéuticas donde el fármaco es dirigido a una determinada localización biológica como ser: liposomas, nanoesferas y nanocápsulas.

IMPORTANTE recordar: La existencia de un forma farmacéutica de Liberación modificada debe tener un fundamento que le de un lugar en la terapéutica. Es decir debe comprobarse en ensayos clínicos controlados una eficacia similar o superior o bien un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable a

igualdad de eficacia, comparado con la forma de liberación convencional o inmediata.

Temas de seguridad a tener en cuenta

La manipulación inadecuada (fraccionar, masticar, abrir) de las formas farmacéuticas de liberación modificada puede ocasionar la liberación inmediata de cantidades tóxicas del medicamento o incrementar la probabilidad de aparición de efectos adversos asociados a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas. En general, estas formas farmacéuticas deben tragarse enteros y no pueden masticarse, partirse o triturarse.

Excepcionalmente, algunos comprimidos de liberación modificada están ranurados y se pueden fraccionar y algunas cápsulas de este tipo contienen microgránulos que permiten su administración directa por sonda o mezclados con alimentos si se mantiene su integridad.

Fármacos de Liberación Modificada presentes en el Vademécum Único de ASSE (versión 2015).

Capítulo 3 Sistema Endócrino y Metabólico.

Gliclazida; Metformina

Capítulo 8 Sistema Nervioso Central

Quetiapina; Clomipramina; Bupropion;

Carbamazepina; Levodopa-Carbidopa

Biperideno; Metilfenidato

Capítulo 10 Analgésicos

Morfina; Tramadol

Capítulo 13 Aparato Cardiovascular

Nifedipina; Diltiazem; Verapamil

Pentoxifilina

Capítulo 14 Aparato Respiratorio

Teofilina

Capítulo 19 Antiinflamatorios y Antirreumáticos

Ketoprofeno.

De muchos de estos fármacos coexisten y hay disponibilidad de formas farmacéuticas de liberación modificada y de liberación convencional. Para cada una la forma de utilización puede ser distinta, por ejemplo el régimen posológico. El paciente y el equipo de salud tiene que diferenciarlas para no confundirlas.

La Farmacia debe cumplir su labor de educador sanitario, acompañando la dispensación con información sobre su correcta utilización que dependerá de la forma farmacéutica prescrita. Promoviendo el buen uso además de evitar la ocurrencia de reacciones adversas.

BIBLIOGRAFÍA:

Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: diciembre /04/2019).

Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Prof. Dr. José M^a Suñé Negre. Profesor Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica Director del Servicio de Desarrollo de Medicamentos (SDM) de la Facultad de Farmacia la Universidad de Barcelona. Profesor Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica Director del Servicio de Desarrollo de Medicamentos (SDM) de la Facultad de Farmacia la Universidad de Barcelona.

Manipulación de especialidades farmacéuticas. Revisión. Dra. en Farmacia Adela Gómez Ayala. 2007

Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. USP 37- NF 32. volumen 1. 2014.



Jorge Moreale.

DOLUTEGRAVIR y RIESGO DE TERATOGENICIDAD en EMBARAZADAS.

En 2018 surgieron varias alertas sobre una posible asociación de malformaciones congénitas del tubo neural en hijos de madres con VIH/SIDA que tomaron durante la concepción y/o el primer trimestre del embarazo el fármaco dolutegravir (DTG).

Según la evidencia disponible a esa fecha, el riesgo atribuible a la aparición de malformaciones congénitas del tubo neural secundarias al uso de DTG podría ser hasta 8 veces mayor en las mujeres expuestas al fármaco durante

la concepción y las primeras 12 semanas de gestación, comparadas con aquellas mujeres que utilizaban otros antirretrovirales.

DTG es un fármaco antirretroviral, inhibidor de la VIH-1 integrasa (al igual que raltegravir, elvitegravir y bictegravir). Su mecanismo de acción se basa en unirse y bloquear la integrasa del VIH-1, impidiendo que el ADN viral se integre al ADN del linfocito CD4+. Al bloquear la integración viral, que es el cuarto paso de los siete pasos del ciclo viral, impide la multiplicación del VIH.

Su uso fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA: Food and Drug Administration) en 2013, indicado en combinación con: a) otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 30 kg; y b) rilpivirina como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos con tratamiento antirretroviral con supresión virológica (ARN del VIH-1 menor de 50 copias/ml) estable durante al menos 6 meses, sin antecedentes de fracaso terapéutico o sustituciones conocidas asociadas con resistencia a otros agentes antirretrovirales.

En 2018 la FDA incorporó en la ficha técnica de DTG la recomendación de realizar prueba de embarazo antes de iniciar el medicamento en Mujeres en edad fértil (MEEF).

Su uso fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA: European Medicines Agency) en 2014, indicado (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales) para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años infectados por el VIH-1. Esta aprobación exige el uso bajo una forma de farmacovigilancia llamada “seguimiento adicional” por lo cual se colocó en el prospecto una advertencia (triángulo negro) que indica que el medicamento está sujeto a seguimiento especial para detectar precozmente nueva información sobre su seguridad.

DTG ingresó a nuestro país en 2014, existiendo

a la fecha 2 presentaciones farmacéuticas registradas: 1) una como monodroga, de marca comercial Tivicay®, y 2) asociada a dosis fija con otros dos antirretrovirales (abacavir y lamivudina) de marca comercial Triumeq®.

De la ficha técnica de Tivicay® se destaca en el “ANEXO I: ítem 4. DATOS CLÍNICOS; 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia”, lo siguiente: a) MEEF: se deben someter a prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con DTG. Las MEEF que estén tomando dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento; y b) Embarazo: los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a DTG en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin DTG (0,1 %).

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal este posible riesgo afectaría a mujeres expuestas al fármaco en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, DTG no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual DTG puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre, y solo se debe utilizar cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto. En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. En 2016, Botswana se convirtió en el primer país de África en ofrecer DTG para todos los adultos VIH/SIDA, incluidas las mujeres embarazadas.

En 2018, se dieron a conocer resultados preliminares de un estudio observacional (Tsepamo Study) en curso, de 4 años de duración, realizado en Botswana, que mostraban que 0,94% (4/426) de los bebés cuyas madres se embarazaron mientras tomaban dolutegravir tenían un defecto en el tubo neural, en comparación con 0,12% (14/11.173) de los bebés cuyas madres tomaron otros medicamentos antirretrovirales y con 0,09% (61/66.057) de los bebés de madres no infectadas por VIH (Figura 01). Los 4 casos de defectos del tubo neural vinculados a DTG incluyeron: encefalocele, anencefalia, mielomeningocele e iniencefalia. No se informaron defectos del tubo neural en los bebés de mujeres que iniciaron el tratamiento con DTG durante el embarazo (n=2.812).

En 2016, en una serie de casos de 21 mujeres que habían recibido DTG durante el embarazo, se informaron anomalías congénitas en 4 recién nacidos, incluyendo: retorno venoso pulmonar anómalo total, fibrosis quística, riñón poliquístico derecho, temblor congénito de la barbilla y hoyuelo sacro con fibrolipoma terminum filum.

Estos datos preliminares hicieron que la OMS, EMA, FDA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), entre otras, emitieran en mayo de 2018 una “advertencia” sobre el uso de DTG en mujeres en el momento de la concepción.

En resumen, se recomendó: evitar el uso de DTG desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo debido al riesgo de defectos del tubo neural, cambiar a un fármaco alternativo como efavirenz (EFV) si era posible en caso de planear o confirmar un embarazo mientras se estaba en tratamiento con DTG, informar a las MEEF del riesgo potencial de defectos del tubo neural si se usaba DTG en el momento de la concepción o durante el embarazo temprano, descartar embarazo antes del tratamiento con DTG, y aconsejar a las MEEF en tratamiento con DTG sobre métodos anticonceptivos eficaces.

En nuestro país, en agosto de 2018, por

Ordenanza Ministerial N°970/2018 se incorporó el fármaco DTG al Formulario terapéutico de medicamentos (FTM) por lo que cada prestador de salud del SNIS quedaba obligado a brindar el medicamento una vez que un médico lo prescribiera.

A su vez, a finales de 2018 se actualizó la Guía de tratamiento del VIH/SIDA del MSP, con nuevas recomendaciones de tratamiento antirretroviral (TARV) quedando DTG posicionado en los planes de primera línea dentro del arsenal terapéutico, y como fármaco “preferido” (Figura 02). En esta Guía se alerta sobre la posible asociación entre el uso de DTG en el período periconcepcional y la aparición de defectos del tubo neural, y realiza algunas recomendaciones ante la indicación de DTG en mujeres con potencial de concebir: a) deberá realizarse una evaluación integral, brindar información sobre este riesgo potencial y promover que la usuaria tome una decisión informada, b) se pondrá especial énfasis en asegurar el acceso a métodos anticonceptivos cuando así lo requiera (prefiriendo doble método), c) en aquellas mujeres que manifiesten su decisión de planificar un embarazo o en aquellas donde el uso de anticonceptivos no fuera certero, se ofrecerá una alternativa terapéutica, de preferencia EFV.

En 2019, se publicaron nuevos datos del Tsepamo Study de Botswana en la 10ª Conferencia IAS sobre VIH (IAS 2019), y resultados de dos grandes ensayos clínicos que compararon la eficacia y seguridad de DTG y EFV realizados en África. La nueva evidencia mostró que los riesgos de defectos del tubo neural eran significativamente menores de lo que habían sugerido los resultados preliminares. Se observó que DTG era más efectivo, más fácil de tomar, con menores efectos secundarios que los otros antirretrovirales y con una alta barrera genética para desarrollar resistencia, lo cual es importante dada la tendencia creciente de resistencia al EFV.

En base a esta nueva evidencia, considerando los valores y preferencias de las personas que viven con VIH, factores relacionados con la implementación de programas de TARV en diferentes países, y costo, la agencia de salud

de las Naciones Unidas y la OMS anunciaron en julio de 2019 la recomendación del uso de DTG como el tratamiento preferido de primera y segunda línea para todos los casos, incluidas las mujeres embarazadas y MEEF.

No obstante, la OMS destaca la necesidad de continuar controlando el riesgo de defectos del tubo neural que podrían estar asociados con DTG, y que cada decisión de tratamiento con DTG se base en una discusión informada con el paciente que evalúe los beneficios y los riesgos potenciales.

Otro punto a considerar es la posibilidad de que estos potenciales efectos adversos pudieran, por un “efecto de grupo farmacológico”, comprometer el uso de otros fármacos antirretrovirales inhibidores de las integrasas como Raltegravir disponible en nuestro país.

Considerando los riesgos ya conocidos de DTG, las alertas internacionales sobre su seguridad, y el aumento esperado en su uso por su incorporación en la Guía de tratamiento del VIH/SIDA del MSP de 2018 como “fármaco preferido” y su inclusión en el FTM, en abril de 2019, el Comité de Farmacovigilancia y Uso Seguro de Medicamentos de ASSE emitió un informe de seguridad para los profesionales sobre las precauciones a tener en cuenta antes de prescribir este fármaco, las que se detallan:

- 1) no debe administrarse a pacientes con evidencia de resistencia y/o hipersensibilidad a inhibidores de las integrasas.
- 2) se ha asociado con un mayor riesgo de defectos congénitos del tubo neural en recién nacidos, por lo tanto, su uso no se recomienda en mujeres: a) con potencial de quedar embarazadas (mujeres sexualmente activas y que no usan métodos anticonceptivos); b) contemplando o planificando el embarazo; y c) embarazadas, especialmente dentro de las primeras 12 semanas posteriores a la concepción.
- 3) se recomienda no usar en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).
- 4) en pacientes con co-infección de Hepatitis B y/o C existe mayor riesgo de elevación de enzimas hepáticas por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de la función hepática.

5) si se utiliza en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda una estrecha vigilancia de la función renal y la respuesta terapéutica.

6) se han reportado los siguientes efectos adversos con su uso: a) frecuentes: náuseas, diarrea, cefalea, insomnio y aumento de enzimas hepáticas; y b) serios: depresión e ideación suicida (generalmente en personas con afecciones psiquiátricas preexistentes), hepatotoxicidad, prolongación del intervalo QT, y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea y casos raros de Síndrome de Stevens-Johnson).

7) evitar la administración concomitante de medicamentos que reducen la absorción de DTG (antiácidos con cationes polivalentes como aluminio, calcio y/o magnesio; suplementos multivitamínicos con hierro y/o calcio; laxantes y sucralfato) porque pueden producir menor biodisponibilidad y pérdida de efectividad. Si se indican se recomienda administrar DTG 4 horas antes o 6 horas después.

8) no se recomienda el uso simultáneo con inductores potentes de la CYP3A (carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, ni hierba de San Juan o Hipérico) porque inducen la metabolización vía enzima CYP3A de DTG produciendo disminución de su biodisponibilidad y así pérdida de efectividad, y riesgo de desarrollo de resistencia del VIH al fármaco. Si se deben utilizar, es necesario aumentar la dosis a 50mg dos veces/día (100mg/día).

9) considerar un ajuste de dosis si el paciente toma metformina cuando se inicie o interrumpa DTG, debido a que este inhibe los transportadores OCT2 (organic cation transporter 2) y MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) y así disminuye la eliminación de Metformina produciendo un aumento de su biodisponibilidad y mayor riesgo de efectos adversos (hipoglicemia).

BIBLIOGRAFÍA.

- 01) Dirección General de la Salud. División Epidemiología. Departamento de Vigilancia en Salud-Área Programática ITS/VIH/SIDA. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en Uruguay. Año 2018.
- 02) OMS. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Capítulo 7. Orientaciones clínicas

aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: tratamiento antirretroviral.

03) Bernal, Fernando. Farmacología de los antirretrovirales. Rev. Med. Clin. Condes. 2016; 27(5) 682-697.

WEBLIOGRAFÍA.

- 01) The UPPSALA Monitoring Centre. Who Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Accesible en: <https://www.who-umc.org/>
- 02) European Medicines Agency (EMA). New study suggests risk of birth defects in babies born to women on HIV medicine dolutegravir. Press release 18/05/2018. Accesible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-study-suggests-risk-birth-defects-babies-born-women-hiv-medicine-dolutegravir>
- 03) AIDS info: Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. AIDSinfo, Rockville, MD, Oct 26, 2016. Accesible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>
- 04) US Food and Drug Administration (FDA): FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq). US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, MD, May 18, 2018. Accesible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608112.htm>
- 05) OMS. VIH/SIDA. Datos y cifras. 19 de julio de 2018. Accesible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- 06) Rebecca Zash, Denise L Jacobson, Modiegi Diseko, Gloria Mayondi, Mompoti Mmalane, Max Essex, Tendani Gaothe, Chipu Petlo, Shahin Lockman, Lewis B Holmes, Joseph Makhema, Roger L Shapiro. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. Lancet Glob Health 2018; 6: e804-10. Published Online June 4, 2018. Accesible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30218-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30218-3)
- 07) Dolutegravir for HIV: a lesson in pregnancy safety research. Lancet Glob Health 2018; published online June 4. Accesible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30218-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30218-3)
- 08) Nota Informativa: dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural- como medida de precaución, se recomienda evitar el embarazo en mujeres en tratamiento. MUH (fv), 8/2018. Accesible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_08-Dolutegravir.htm
- 09) Ficha Técnica Dolutegravir. AEMPS-CIMA. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/docht ml/ft/1138 92003/FT_113892003.html
- 10) Informe de Posicionamiento Terapéutico de dolutegravir (Tivicay®). Fecha de publicación: 17 de marzo de 2015. Accesible en: <https://www.aemps.gob.es/.../informesPublicos/docs/IPT-dolutegravir-tivicay.pdf>
- 11) Ficha Técnica de TIVICAY® (Dolutegravir). FDA. USA.2013. Accesible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/021123Orig1s01.pdf

fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204790

12) Dolutegravir. IBM Micromedex. Accesible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>

13) UN health agency 'strongly recommends' dolutegravir antiretroviral medication to manage HIV. Accesible en: <https://news.un.org/en/story/2019/07/1043021>

14) WHO recommends dolutegravir as preferred HIV treatment option in all populations. Accesible en: <https://www.who.int/news-room/detail/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations>



ALERTAS INTERNACIONALES e INFORMACIÓN DE SEGURIDAD SURGIDAS EN EL 2019 a tener en cuenta:

- Reemplazo hormonal y aumento del riesgo de cáncer de mamas y su permanencia luego de discontinuar su uso.

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.

LINK

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31709-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31709-X/fulltext)
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/hormone-replacement-therapy-hrt-further-information-on-the-known-increased-risk-of-breast-cancer-with-hrt-and-its-persistence-after-stopping>

- FEBUXOSTAT: No recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

LINK:

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/febuxostat-no-recomendado-en-pacientes->

con-gota-y-antecedentes-de-enfermedad-cardiovascular/

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/febuxostat-adenuric-increased-risk-of-cardiovascular-death-and-all-cause-mortality-in-clinical-trial-in-patients-with-a-history-of-major-cardiovascular-disease>

- Anticoagulantes directos aumento del riesgo de eventos tromboticos recurrentes en pacientes con síndrome antifosfolipídicos y antecedentes de trombosis

LINK

https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-8-2019-anticoagulantes-orales.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-increased-risk-of-recurrent-thrombotic-events-in-patients-with-antiphospholipid-syndrome>

- Vitamina D casos graves de hipercalcemia por sobredosis en pacientes adultos y pediátricos.

LINK

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/vitamina-d-casos-graves-de-hipercalcemia-por-sobredosificacion-en-pacientes-adultos-y-en-pediatria/>

- Metotrexate: Nuevas Medidas para evitar reacciones adversas por error de administración.

LINK

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/metotrexato-nuevas-medidas-para-evitar-reacciones-adversas-por-errores-en-su-administracion/>

- Fingolimod: Contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usan medidas eficaces de anticoncepción.

LINK

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/fingolimod-gilenya-contraindicado-en-mujeres-embarzadas-y-en-aquellas-que-no-usen-medidas-anticonceptivas-eficaces-2/>
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-increased-risk-of-congenital-malformations-new-contraindication-during-pregnancy-and-in-women-of-childbearing-potential-not-using-effective-contraception>

En el Boletín Farmacológico de diciembre del 2019 del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina se analizan alguno de ellos, se comparte link para acceder a su contenido: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=category§ionid=6&id=57&Itemid=84

EXCIPIENTES: SON CLINICAMENTE RELEVANTES ?

Juan Pablo García , Lucía Nan .

Un fármaco o principio activo, es una molécula o sustancia cuya composición se conoce con precisión y que tiene la capacidad de producir efectos o alteraciones sobre una determinada propiedad fisiológica de quien la consume y es útil para prevenir, curar o aliviar una enfermedad, sus síntomas o sus secuelas.

Un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que posee un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitador, que se presente en forma farmacéutica e identificado como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. En otras palabras, un medicamento es el resultado de la conjunción del fármaco con otras sustancias que determinan que el mismo pueda ser utilizado de la manera deseada. (1)

Una vez caracterizado un fármaco, debe disponerse del mismo en una forma farmacéutica

Figura 01. Diferencia de prevalencias de defectos del tubo neural (NTD) según exposición a fármacos antirretrovirales del Estudio Tsepamo Study.

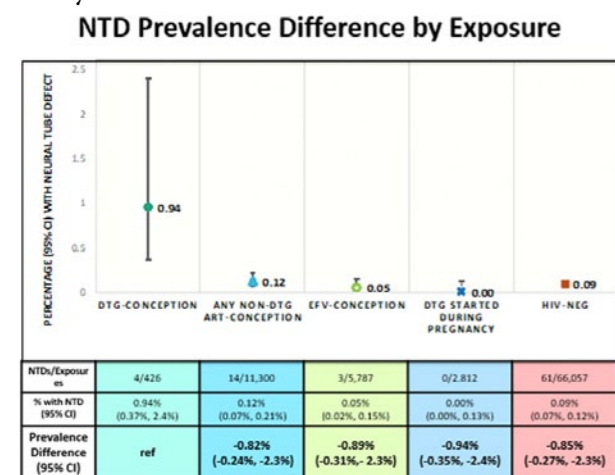


Figura 02. Planes de TARV de la Guía de tratamiento del VIH/SIDA del MSP de 2018.

Tabla 2. Planes de TARV recomendados en 1ª línea

	Plan de TARV	Combinación de:	
		2 INTR	3er ARV
Preferidos	TDF/XTC/EFV ¹	TDF/XTC ²	EFV
	TDF/XTC + DTG _o	TDF/XTC ²	DTG
	ABC/3TC/DTG	ABC/3TC	DTG
Alternativos	TDF/XTC + RAL*	TDF/XTC ²	RAL*
	AZT/3TC + EFV _o DTG _o RAL*	AZT/3TC	EFV, DTG _o RAL

*RAL especialmente indicado en: Gestación ≥ 24 semanas con CV detectable; tratamiento anti-BK como alternativa a EFV; para evitar interacciones medicamentosas; profilaxis post-exposición (alternativo).

(comprimidos, cápsulas, soluciones, geles, parches, etc.) considerando algunos factores importantes: a) biodisponibilidad, b) estabilidad y c) características organolépticas para los que se administrarán por vía oral (sabor, textura, olor, color, etc.); asegurando que el medicamento sea eficaz, seguro y estable (capacidad de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales) y definir, además, la vía y forma en que este pueda ser administrado.

Es en este paso de la formulación y elaboración de un medicamento en la cual los excipientes juegan un rol fundamental, conformando la manera en la cual se presentará el fármaco para poder ser administrado. (2)

Por tanto, un excipiente es cualquier componente, distinto del, o los, principios activos presentes en un medicamento. Una forma farmacéutica podrá contener en su formulación múltiples excipientes y cada uno de ellos contribuirá con propiedades tales como la estabilidad, el perfil biofarmacéutico, el aspecto y la aceptación por parte del paciente, o bien facilitará su proceso de fabricación.

Los **excipientes** pueden ser colorantes, conservantes, coadyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulsificantes, diluyentes, disgregantes, saborizantes, sustancias aromáticas, componentes del recubrimiento externo del medicamento (por ej.: cápsulas de gelatina blanda o dura, recubrimiento externo), componentes de los parches transdérmicos, reguladores del pH, etc. (3)

No se consideran como excipientes a aquellos residuos de sustancias originadas en el proceso de fabricación, impurezas, disolventes residuales, productos de degradación o sustancias similares que puedan estar presentes en pequeñas proporciones en el producto final. (3)

En general, se considera que los excipientes son “inertes” y si bien es deseable que tengan poca o ninguna acción farmacológica propia, algunos, efectivamente, tienen una acción o efecto reconocido en determinadas circunstancias y pueden provocar efectos no deseados,

especialmente en pacientes alérgicos o con determinadas intolerancias.

Lapalabra **inerte** resulta cada día menos adecuada; los excipientes pueden ser ingredientes activos, aunque no en el sentido farmacológicamente aceptado de los componentes “activos” sino como causantes de interacciones, complicaciones a pacientes con patologías específicas, o bien ser alérgenos. (4)

Uno de los principales problemas en relación a este tema es que la mayoría de los excipientes contenidos en una forma farmacéutica es que no todos son de declaración obligatoria en su prospecto y/o envase secundario y por tanto la información no está disponible para el paciente y el equipo de salud.

Por ejemplo: solo para las formas farmacéuticas inyectables debe declararse en el envase secundario el nombre y concentración de los conservadores agregados, mientras que para otras formas farmacéuticas alcanza con declarar su nombre.

Este artículo no busca ser una revisión exhaustiva del tema, sino simplemente describir algunos de los desafíos que pueden plantear ciertos excipientes en la práctica diaria.

Excipientes frecuentes:

Colorantes:⁽³⁾

Si bien el rol de estos en la forma farmacéutica resulta más bien cosmético o estético hacen al medicamento y pueden ser causa frecuente de alergias pudiendo llegar a desencadenar, en algunos casos, cuadros de broncoespasmo en pacientes asmáticos. Dentro de los más frecuentemente relacionados con estas situaciones se encuentran: Tartrazina (E-102), Amarillo anaranjado S (E-110), Azorubina, (Carmoisina) (E-122), Amaranto (E-123), Rojo cochinita A, (Ponceau 4 R) (E-124), Negro brillante BN (Negro PN) (E-151).

Lactosa:^(3, 5, 6)

La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa, y constituye el azúcar

principal de la leche de los mamíferos, pero no puede ser absorbido por el organismo hasta que esta sea hidrolizada por la lactasa, enzima localizada en las microvellosidades intestinales, a glucosa y galactosa.

La lactosa es un excipiente habitual en múltiples formas farmacéuticas (cápsulas, comprimidos, inhaladores de polvo seco, etc.). Los pacientes en los cuales este excipiente puede tener implicancias son aquellos con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa.

La deficiencia primaria de lactasa o lactasa no persistente (LNP) es una característica determinada genéticamente y se trata de un fenómeno normal del desarrollo caracterizado por la regulación decreciente de la actividad de la lactasa. En adultos con LNP, la lactosa no digerida puede provocar síntomas digestivos. Al ser esta una alteración en el funcionamiento o presencia de una enzima la tolerancia a la lactosa puede ser muy variable entre los individuos afectados por lo cual no es posible definir un umbral único de lactosa para todos los sujetos intolerantes.

En algunos sujetos la ingesta de menos de 6 g de lactosa puede determinar síntomas, pero la gran mayoría de los sujetos afectados pueden tolerar dosis únicas de hasta de 12 g de lactosa sin presentar síntomas o siendo estos muy leves y si las dosis fueran distribuidas a lo largo del día podrían tolerar dosis mayores.

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 los medicamentos es menor a 2 g/día.

La mayoría de pacientes con intolerancia a la lactosa pueden tolerar las cantidades habituales de lactosa que contienen los medicamentos. El déficit de lactasa no debe considerarse una contraindicación para el uso de medicamentos con pequeñas cantidades de lactosa. (5)

La excepción podrían ser aquellos pacientes

polimedicados y con intolerancia grave a la lactosa en los cuales habría que cuantificar la cantidad de lactosa presente en los medicamentos prescritos. La mayoría de las formas farmacéuticas líquidas están exentas de lactosa.

Los sujetos con galactosemia, un trastorno hereditario raro del metabolismo determinada por tres defectos enzimáticos genéticos diferentes en el metabolismo de la galactosa, tampoco “toleran” la lactosa, pero sus síntomas son más severos y difieren en gran medida de los de los sujetos con intolerancia a la lactosa.

Los casos severos no tratados pueden asociar disfunción hepática y renal, y cataratas en recién nacidos y niños pequeños. El principio de gestión dietética para todos los tipos de galactosemia es la eliminación de todas las fuentes de galactosa, incluida la de la leche materna. En estos casos no se puede establecer un mínimo preciso para la ingesta de galactosa/lactosa a partir del cual no se presenten efectos adversos.

En pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), el riesgo proviene de las pequeñas trazas de proteína de la leche que pueden contener los medicamentos con lactosa, por lo que es posible que algunos medicamentos produzcan reacciones en niños con APLV grave. En nuestro medio el MSP obliga a declarar en el prospecto que la formulación contiene lactosa, pero no la cantidad presente en cada unidad posológica (cápsula, comprimido, inhalación, etc.). En otras legislaciones debe especificarse en el etiquetado, prospecto y ficha técnica si el medicamento contiene lactosa, la cantidad exacta y las consideraciones de administración para cada tipo de paciente.

La información incompleta en el prospecto puede determinar expectativas negativas en el paciente y ser capaz de provocar un efecto nocebo. Se ha observado que pacientes intolerantes a la lactosa experimentan molestias gastrointestinales cuando descubren que el medicamento contiene lactosa, a pesar de que la cantidad sea mínima.

Glucosa e hidratos de carbono: ^(3, 5, 8)

Varios hidratos de carbono son empleados como agentes diluyentes o edulcorantes. El uso de diversos azúcares como excipientes puede plantear problemas en pacientes con trastornos de la digestión, absorción y metabolismo de los glúcidos, como en pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa o galactosa, o con problemas de malabsorción de glucosa o galactosa, en quienes deben evitarse los medicamentos que contengan estos azúcares.

El contenido de azúcar (sacarosa) debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos o con dietas cetogénicas. En pacientes diabéticos, especialmente en aquellos lábiles, pueden combinarse a otros factores (ej.: proceso infeccioso) y precipitar una descompensación metabólica.

En el caso de los polioles (p. ej. lactitol), conviene recordar su posible efecto laxante (diarrea osmótica) si se ingieren en exceso. Los medicamentos en sobres, ampollas bebibles o jarabes son los que pueden contener mayores cantidades y, por tanto, los que requieren mayor atención.

Sorbitol ⁽³⁾

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir medicamentos que contengan sorbitol a menos que sea estrictamente necesario. Los medicamentos que contienen sorbitol ó fructosa que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población (salvo aquellas situaciones en las cuales resulte imprescindible).

En tratamientos por vía oral se debe tener en cuenta, especialmente en pacientes polimedcados, el efecto aditivo del contenido de sorbitol y fructosa y la ingesta de fructosa en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos que se administren de forma concomitante.

Derivados del gluten: ^(3, 5, 7, 9, 10)

El almidón y sus derivados constituyen un grupo de excipientes muy utilizado en la fabricación de medicamentos, lo que puede suponer un riesgo para las personas celíacas en función de la procedencia del almidón. Los almidones más utilizados en la industria farmacéutica provienen principalmente del maíz, la papa o el arroz y son libres de gluten. Sin embargo, también pueden derivar de otros cereales como el trigo, la cebada o el centeno, y por lo tanto ser potencialmente contraproducentes para pacientes celíacos.

Se debe tener en cuenta que el almidón de grado farmacéutico está altamente procesado y contiene poca cantidad de gluten, por lo que es muy poco probable que cause problemas en la enfermedad celíaca. Una situación clínica completamente diferente a la enfermedad celíaca son los casos de alergia al trigo o a otros cereales, en los que estaría totalmente contraindicado su uso. Es importante tener en cuenta que en la composición de los medicamentos el gluten no suele aparecer como tal, sino con el nombre del excipiente que puede contenerlo.

En Uruguay el actual decreto no determina la obligatoriedad de declarar la presencia de derivados de trigo avena cebada o centeno (TACC) en la composición de los medicamentos. Establece si cuales son los requisitos para que un medicamento de elaboración nacional pueda declararse “libre de gluten”.

En Uruguay la ordenanza 283/2019 determina la obligatoriedad de agregar a todos los envases de medicamentos cuyos principios activos y/o excipientes contengan gluten, la siguiente frase: “Contiene gluten. No apto para celíacos”. En caso de no contenerlo, es opcional la leyenda “Libre de gluten”.

Sodio: ^(3, 5, 11)

En la mayoría de los casos los medicamentos contienen como parte de sus excipientes pequeñas cantidades de sodio en su composición, aun cuando la sal que acompaña al fármaco no sea sódica.

La cantidad de sodio contenida en cada “unidad

de dosis” usualmente se encuentra entre los 2.5 y 20 mg.

Algunos medicamentos pueden contener cantidades importantes de sodio como excipiente en su formulación, especialmente las formas farmacéuticas efervescentes, que pueden alcanzar hasta 500 mg (0,5 g) de sodio por dosis.

Clínicamente puede producirse una hipernatremia al utilizar sales sódicas en situaciones tan diversas como: infusión rápida de suero salino hipertónico, administración de bicarbonato de sodio durante reanimación cardiovascular (RCP), ingesta de soluciones orales de rehidratación, ingestión accidental de soluciones hipertónicas de fosfato sódico o su administración en enemas, administración de sulfato sódico en crisis de hipercalcemia, empleo de citrato sódico como antiemético, o de cloruro de sodio como emético o bien la ingesta de antiácidos con alto contenido sódico (trisilicato magnésico, bicarbonato de sodio).

Uno de los medicamentos que presenta más resistencia por parte de los pacientes a ser consumido es el diclofenac sódico por la supuesta sobrecarga de sodio que este generaría.

El contenido de sodio en 50 mg de Diclofenac sódico es de 3.6 mg y el contenido total de sodio del comprimido, sumando excipientes, es en promedio de 5 mg. El contenido en sodio de los diferentes AINEs y analgésicos no efervescentes es normalmente reducido por unidad posológica. Las variaciones son debidas a las concentraciones de excipientes minoritarios, como por ejemplo la sacarina sódica.

En términos generales los medicamentos con un contenido inferior a 10 mg por unidad de dosis se consideran “esencialmente exentos de sodio”. Entre los fármacos con un mayor contenido en sodio se encuentran las sales de intercambio iónico, el bicarbonato sódico, las sales sódicas de la penicilina y de sus derivados, las sulfamidas, algunos complejos polivitamínicos y antiácidos y analgésicos en formulación efervescente.

Además de las soluciones de gran volumen,

algunos medios de contraste pueden aportar cantidades importantes de sodio.

Seguramente uno de los aportes más importantes de sodio esté dado por la administración del Poliestireno sulfonato de sodio (Kayexalate), una sal de intercambio iónico. Esta aporta aproximadamente 100 mg de sodio por cada gramo. La dosis habitual es de 15 a 60 gramos los cuales se administran de 1 a 4 veces por día, esto puede estar determinando, a dosis máxima de 240 g/día, un aporte de sodio de 24 g/día. En la mayoría de los casos, las cantidades de sodio contenidas en los fármacos o formulaciones farmacéuticas determinarían un aporte muy pequeño si lo comparamos con los 3-6 gramos diarios que recomiendan como límite máximo las dietas hiposódicas.

Por tanto, el aporte de sodio relacionado con la administración de fármacos por vía oral, sin que medie un uso muy importante de presentaciones efervescentes o la administración de soluciones intravenosas, no parecería ser un hecho excesivamente relevante en los pacientes con restricción de ingesta de sal.

Aspartamo: ^(3, 12)

El aspartamo es un edulcorante artificial cuya potencia endulzante es equivalente a unas 200 veces la del azúcar. No obstante, si bien el aspartamo ha sido aprobado como endulzante seguro para la población en general, la excepción la constituyen las personas que padecen fenilcetonuria (una rara enfermedad hereditaria), en la que la fenilalanina se acumula en el organismo debido a que este es incapaz de eliminarla correctamente. Estos pacientes deben restringir el consumo de fenilalanina proveniente de todas las fuentes, incluido el aspartamo. Por ese motivo, los alimentos y medicamentos que contienen este endulzante deben advertirlo con la leyenda “Fenilcetonúricos: contiene fenilalanina”, o una frase similar

Alcohol: ⁽³⁾

El etanol es un excipiente que puede estar presente en múltiples medicamentos (especialmente formulaciones líquidas orales) y productos de cuidado cotidiano (ej.: enjuagues bucales) pero el

consumo de los mismos no produce un aumento de la tasa de alcoholemia, ya que la cantidad empleada resulta insignificante. Es de destacar que la combinación de fármacos, contengan o no etanol, no produce un efecto multiplicador de la tasa de alcoholemia.

A modo de ejemplo un elixir (“jarabe”) con un contenido de alcohol etílico de 3.74% a una dosis habitual de 10 ml aporta 0,37 gramos de alcohol. En cambio estos medicamentos pueden resultar perjudiciales en pacientes alcohólicos que se encuentran en abstinencia dado que una dosis mínima de alcohol puede descontrolar nuevamente su adicción.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta, además, en caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con hepatopatías o epilepsia.

La normativa nacional exige la declaración de contenido de alcohol en formas líquidas expresado en porcentaje en el envase secundario.

Reacciones Adversas: (4,5,13)

Tradicionalmente no se piensa en la posibilidad de que los excipientes puedan producir, o ser causantes, de reacciones adversas, probablemente debido a la falta de conocimiento sobre cuáles son las sustancias que están incluidas en cada medicamento y a la creencia de que las mismas son “inertes” y por tanto carentes de importancia.

Los excipientes son inertes en cuanto a la estabilidad de la formulación, pero no dejan de ser moléculas que ingresan a nuestro organismo y entran en contacto con el sistema inmunológico y diversos órganos.

Si bien las reacciones adversas causadas por excipientes son infrecuentes estas pueden llegar a ser clínicamente relevantes y van desde reacciones cutáneas hasta reacciones alérgicas graves con casos de anafilaxia documentada. También se han descrito problemas debidos a intolerancias alimentarias, interacciones con fármacos, y problemas en la población pediátrica (bien por su toxicidad específica, por su menor

capacidad de metabolización y eliminación, o por la exposición a una cantidad de excipientes mayor en relación con el peso corporal).

Pueden inducir errores diagnósticos considerando intolerancia o alergia a una determinada molécula (ej.: antibióticos o aines) cuando en si el causante puede ser el excipiente presente en una determinada marca comercial y no en otra.

Muchas de estas reacciones adversas a excipientes se logran identificar luego de que la persona ha experimentado el mismo, o similar, efecto adverso a varios medicamentos, o tras reaccionar a determinadas marcas comerciales, y no otras no.

Pacientes Veganos: (14,15)

El veganismo es una práctica cada vez más común en nuestra sociedad, la cual implica el rechazo de la utilización y el consumo de productos de origen animal.

Una gran cantidad de excipientes empleados en los medicamentos son de origen animal lo cual puede plantear un dilema moral o ético al momento de indicar un tratamiento a un paciente vegano. La lista de excipientes de origen animal es muy amplia, pero a modo de ejemplo la gelatina de las cápsulas, la lactosa, la lanolina (cosmética) son de origen animal.

La industria farmacéutica está lentamente adaptándose a estos nuevos requerimientos, como integrantes del equipo de salud debemos entender y comprender al paciente en la medida de nuestras posibilidades, así como también el paciente entender que debe aplicar el veganismo hasta donde sea posible y practicable sin perjudicar seriamente su salud.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Arias, T. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Primera ed. Tapia J, editor. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1999.
2. Robles, L. Los excipientes y su funcionalidad en productos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011 enero; 42(1): p. 18-36.

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIRCULAR N° 1/2018. Actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos. Disponible online en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf

4. INFAC. Información Farmacoterapéutica. Excipientes: ¿sustancias inertes?. 2019;27(3). Disponible online en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_3_Excipientes.pdf

5. Napke, E. Excipientes y aditivos: peligros ocultos de los medicamentos y en la sustitución de una marca por otra. Butlletí Groc; 1985; 3 (set-oct):1-4. Disponible online en: <https://www.icf.uab.cat/es/download/enllac/assets/pdf/productes/bg/es/bg3.85e.pdf>

6. Bonal J. Los excipientes de los medicamentos y su conocimiento por el médico, el farmacéutico y el usuario. Butlletí Groc; 1985; 3 (set-oct):6-8. Disponible online en: <https://www.icf.uab.cat/es/download/enllac/assets/pdf/productes/bg/es/bg3.85e.pdf>

7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Acerca de los edulcorantes que contienen aspartamo. Disponible online en: <http://www.anmat.gov.ar/Alimentos/Aspartamo.pdf>

8. Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 2011;42(1):18-36

9. García, J. Aporte de sodio por medicamentos. Tendencias en Medicina. 2012;40(1):166-171. Disponible online en:

10. C. Pérez-Diez C; Guillén-Lorente S; Palomo-Palomo P. ¿Qué medicamento prescribiría a un paciente con enfermedad celíaca?. Semergen. 2018;44(2):121-124

11. Ministerio de Salud Pública. Decreto del Poder ejecutivo. Ref. Nro: 001-3/1522/2008. Disponible online en: https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2016/decretos/06/msp_27.pdf

12. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza 283/2019 Rotulado Medicamentos con Gluten.

Disponible online en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-283019-ordenanza-2832019-rotulado-medicamentos-con-gluten>

13. Bonal J. Los excipientes de los medicamentos y su conocimiento por el médico, el farmacéutico y el usuario. Butlletí Groc; 1985; 3 (set-oct):6-8. Disponible online en: <https://www.icf.uab.cat/es/download/enllac/assets/pdf/productes/bg/es/bg3.85e.pdf>

14. Guía útil de consejos para tratar a un paciente vegano. 22/7/2018. Disponible online en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/guia-util-de-consejos-para-tratar-a-un-paciente-vegano-9893>

15. Tovar, L. Acerca del uso de medicamentos. 21/8/2017. Disponible online: <https://filosofiavegana.blogspot.com/2017/08/acerca-del-uso-de-medicamentos.html>

Por contacto con el grupo editor: medicamentos@asse.com.uy

