

EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA (EDO): COLORANTES Y CONSERVANTES.

Emma Zardain Tamargo. CIM

Los **colorantes** se añaden en los medicamentos para facilitar la identificación o para mejorar su apariencia (caracteres organolépticos) y la aceptabilidad por parte del paciente. Algunos colorantes además, pueden actuar como cubiertas opacas, contribuyendo a la estabilidad de los fármacos fotosensibles. En la UE los colorantes para los medicamentos deben estar admitidos para uso alimentario (denominados con una E y números que van desde el 100 al 180).

Los **conservantes** se utilizan en la formulación de medicamentos para asegurar la estabilidad microbiológica y fúngica del preparado, previenen la contaminación y colonización después de la elaboración, evitando la supervivencia y crecimiento de los microorganismos.

Los **antioxidantes** actúan retrasando la oxidación de los principios activos o de otros excipientes del medicamento. Algunos, como sulfitos y metabisulfitos, tienen también acción antimicrobiana.

COLORANTES EDO¹

Los colorantes azoicos (moléculas con un doble enlace de nitrógeno), son muy usados debido a la estabilidad del color que producen. Son EDO la *tartrazina* (E102), *amarillo anaranjado S* (E110), *azorrubina* (carmoisina, E122), *amaranto* (E123), *rojo cochinitilla A* (Ponceau 4R, E124), *negro brillante BN* (negro PN, E151). Los *prospectos* y *fichas técnicas* de los medicamentos por vía oral que los contengan deben advertir de que pueden causar reacciones alérgicas y provocar asma, especialmente en alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Numerosos medicamentos incluyen en su formulación colorantes EDO, sobre todo, amarillo anaranjado (casi 300 según datos de BOTPlus), rojo cochinitilla (93) y tartrazina (73).

REACCIONES ADVERSAS A COLORANTES AZOICOS

La capacidad de los colorantes azoicos para causar intolerancia y/o reacciones alérgicas cuando se ingieren es un tema debatido. No hay estudios de intervención adecuadamente diseñados y se desconoce la prevalencia de la intolerancia a los distintos colorantes en la población general. Recientemente, la European Food Safety Authority

(EFSA) en un informe² sobre el potencial para causar intolerancia y/o reacciones alérgicas en personas expuestas al uso oral de los colorantes azoicos alimentarios (entre otros, los EDO), concluyó que es improbable que el consumo oral de los mismos, solos o en combinación, desencadene reacciones adversas graves, al nivel actual de uso.

Se ha estimado que la intolerancia a la **tartrazina** (E102) sería menor del 1% en individuos con urticaria y angioedema inducidos por alimentos. La asociación de este colorante con las exacerbaciones del asma, especialmente en sujetos con sensibilidad cruzada a la aspirina, es controvertida. En 2001, una revisión Cochrane³ para evaluar el efecto general de la inclusión o exclusión de tartrazina en el tratamiento del asma constató la escasez de evidencias disponibles, afirmando que la exclusión sistemática de tartrazina no beneficiaría a la mayoría de los pacientes, excepto a los pocos individuos con sensibilidad comprobada. El informe de la EFSA también señalaba las deficiencias metodológicas de los estudios disponibles y la dificultad de atribuir a la exposición a tartrazina, las reacciones adversas notificadas.

CONSERVANTES COMO EDO^{1,4-9}.

Ácido benzoico y sales de sodio y potasio (E210, E211, E212). Son antibacterianos y antifúngicos, muy usados como conservantes alimentarios, de cosméticos y también en medicamentos. Pueden causar reacciones de hipersensibilidad y también urticaria de contacto no inmunológica. El benzoico es irritante gástrico, y de piel, ojos y mucosas. Se han notificado síntomas de sobredosis (vómitos, irritabilidad, y en casos graves, trastornos renales, hipocalemia, hipocalcemia y acidosis metabólica) en niños que recibieron dosis altas de benzoato sódico. Los neonatos tienen una capacidad metabólica limitada respecto a estos compuestos y los prematuros están en riesgo de acidosis y kernicterus.

Como EDO, los medicamentos tópicos que los incluyan deben recoger en el prospecto y ficha técnica la posibilidad de irritación de piel, ojos y mucosas y en el caso de administración por vía parenteral, han de advertir sobre el aumento del riesgo de ictericia en recién nacidos.

En la base BOTPlus, figuran una veintena de

medicamentos con benzoico como excipiente, la mayoría preparados tópicos.

Parahidroxibenzoatos y sus ésteres¹⁰⁻¹⁶: El ácido parahidroxibenzoico y sus ésteres (alquil-parahidroxibenzoatos, E214 hasta E219), conocidos como “parabenos”, se utilizan ampliamente como conservantes en gran variedad de productos industriales, en alimentos, cosméticos y medicamentos. Se han identificado como causa de reacciones alérgicas y se investiga su papel como disruptores hormonales con efecto estrogénico y antiandrogénico, especialmente los alquilésteres de cadenas largas (propilparaben E216 y su sal sódica E217, butil paraben). Como EDO, los medicamentos por vía oral, oftálmica y tópica que los contienen deben recoger en prospecto y ficha técnica que debido a ello, pueden producir reacciones alérgicas posiblemente retardadas. Cuando se trata de medicamentos inyectables o por vía inhalatoria, la advertencia además debe incluir la posibilidad excepcional de broncospasmo. En BOTPlus figuran 259 medicamentos con parabenos, sobre todo formas orales y colirios.

Los parabenos no se deben confundir con los llamados PABA (ésteres del ácido para-aminobenzoico), conocidos sensibilizantes que abarcan compuestos con un anillo bencénico con un grupo amino en posición para (grupo “para”) y que incluye entre otros, algunos anestésicos locales. La reactividad cruzada entre ambos grupos de compuestos es discutida y se han observado algunos sujetos alérgicos a ambos.

Alcohol bencílico. Es un producto natural, presente en frutas y otros alimentos. Se usa ampliamente como disolvente, fluidificante y conservante en cosméticos, alimentos y medicamentos, incluidos preparados por vía oral y parenteral. Es irritante y por ingestión o inhalación puede causar náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y vértigo. Cuando se absorbe, en el hígado se oxida rápidamente a benzoico, que luego se conjuga con glicina y se excreta por el riñón, pero los mecanismos de inactivación y eliminación de metabolitos no están totalmente desarrollados en neonatos. Como consecuencia, se han observado efectos adversos graves (trastornos del sistema nervioso central, coma), incluso fatales, en recién nacidos y prematuros que habían recibido medicamentos por vía intravenosa con alcohol bencílico en dosis altas.¹⁷

Los medicamentos inyectables con alcohol bencílico (umbral de menos de 90mg/Kg/día) deben declarar en el prospecto y en la ficha técnica, el contenido en mg por dosis y la advertencia de no administrar a prematuros y neonatos, además del riesgo de reacciones tóxicas y alérgicas en menores de 3 años. Si el contenido iguala o supera dicho umbral, la advertencia debe incluir además los mg por dosis y la prohibición de empleo en menores de 3 años, por riesgo de reacciones tóxicas mortales en este grupo de edad. En BOTPlus figuran casi un centenar de medicamentos inyectables con bencílico como excipiente.

El **cloruro de benzalconio**¹⁸⁻¹⁹ es una sal de amonio cuaternario. Como otros tensioactivos catiónicos, tiene acción antiséptica y desinfectante, y se utiliza como conservante antimicrobiano en

medicamentos. Es EDO por vía oftálmica, cutánea, inhalatoria (umbral de 10 mcg por dosis máxima posológica) y nasal. Por vía tópica dermatológica, puede producir irritación cutánea, advertencia que deben incluir en prospecto y ficha técnica los medicamentos por esta vía que lo contengan.

Es un conservante frecuente en colirios, pero puede dañar el epitelio corneal y alterar las características de la película lagrimal. En general, la toxicidad de los conservantes en las preparaciones oftálmicas se manifiesta sobre todo con el uso prolongado, como sucede en los tratamientos de enfermedades oculares crónicas. Los efectos citotóxicos aumentan con la concentración del conservante y la duración de la exposición. Los pacientes con ojo seco u otros trastornos de la superficie ocular son especialmente susceptibles y se recomienda que utilicen colirios sin conservantes.

El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y dañar las lentes de contacto blandas hidrofílicas (cambios de color). Los usuarios de lentillas que utilicen preparados que lo contengan, deben quitárselas antes de la aplicación y esperar 15 minutos como mínimo antes de volver a ponerlas, todo lo cual debe advertirse en prospectos y ficha técnica de los medicamentos por vía oftálmica que lo incluyen como excipiente.

En administración nasal, el cloruro de benzalconio puede alterar el epitelio nasal (inflamación, congestión nasal persistente), especialmente con el uso continuado, por lo que, cuando se sospeche esta reacción y siempre que sea posible, se debería evitar estos preparados. Estas advertencias deben figurar en fichas técnicas y prospectos de los medicamentos aplicados por esta vía que lo contengan. Las fichas técnicas deben incluir además, en la sección correspondiente, los datos preclínicos de seguridad sobre daños a las células epiteliales nasales. Por vía respiratoria (inhalatoria) puede provocar broncoconstricción, y los medicamentos que lo contienen en cantidades de 10 mcg como umbral, deben incluir la correspondiente advertencia en ficha técnica y prospecto.

Actualmente, según datos de BOTPlus, existen un centenar de medicamentos (colirios y soluciones de aplicación nasal) con cloruro de benzalconio como excipiente.

Clorocresol. Es un derivado fenólico termoestable, con acción bactericida y antifúngica. Potente antiséptico y desinfectante, suele usarse como conservante en preparados inyectables y tópicos. Es menos tóxico que el fenol pero puede producir sensibilización por aplicación en la piel y reacciones de hipersensibilidad por uso en preparaciones inyectables. Los medicamentos por vía parenteral y tópica que lo contengan deben declararlo e incluir en ficha técnica y prospecto una advertencia sobre la posibilidad de reacciones alérgicas. Actualmente se encuentran en el mercado unos pocos medicamentos (cremas con corticoides) que lo contienen.

Mercuriales orgánicos (nitrato, acetato y borato de fenilmercurio, tiomersal–mertiolato)²⁰⁻²¹. Estos compuestos tienen actividad antimicrobiana y se utilizan como conservantes en cosméticos y medicamentos, si bien cada vez menos, debido a los

problemas de toxicidad y riesgo medioambiental del mercurio. Actúan precipitando las proteínas bacterianas, formando compuestos que pueden comportarse como antígenos y provocar reacciones de hipersensibilidad.

Nitrato, acetato y borato de fenilmercurio son irritantes para la piel, causando eritema y ampollas. Figuran como conservante en colirios.

El *tiomersal* es un derivado de etilmercurio, desde los años 30 del pasado siglo, se viene utilizando como conservante de cosméticos, soluciones para lentes de contacto y medicamentos (en BOTPlus actualmente figuran una veintena, sobre todo colirios y algunas vacunas). Se han descrito alergias a tiomersal, de tipo hipersensibilidad local retardada, incluyendo enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección, normalmente leves y pasajeras. En cuanto al contenido en mercurio, parece que el tiomersal se distribuye, metaboliza y excreta de manera diferente al metilmercurio (tóxico nervioso bien conocido). En particular, se elimina del organismo más rápidamente, siendo menos neurotóxico. Los estudios epidemiológicos realizados no han mostrado asociación entre el uso de tiomersal como conservante en vacunas pediátricas y la aparición de trastornos del neurodesarrollo (autismo).

Como EDO, los medicamentos por vía oftálmica, que contengan estos mercuriales orgánicos deben advertir en ficha técnica y prospecto de la posibilidad de alergias, y por vía cutánea de reacciones locales (como dermatitis de contacto y decoloración). En los medicamentos inyectables, la ficha técnica y prospecto deben advertir de la posibilidad de reacciones alérgicas y en el prospecto, que el paciente informe al médico si tiene alergias conocidas o antecedentes de problemas después de administración de alguna vacuna.

Formaldehído (E240)²³. El formaldehído en solución es un desinfectante bactericida, activo también frente a hongos y muchos virus. Como EDO, los medicamentos por vía oral con formaldehído como excipiente deben incluir una advertencia sobre la posibilidad de molestias de estómago y diarrea y por vía cutánea, de reacciones locales como dermatitis de contacto. Según BOTPlus, actualmente no hay medicamentos en el mercado español con formaldehído como excipiente.

Bronopol²³ Es un conservante activo frente bacterias incluida *Pseudomonas aeruginosa*, algunos hongos y levaduras. Se usa ampliamente en detergentes, industria textil, cosméticos y medicamentos, por vía oral y tópica. Con el tiempo se rompe, liberando formaldehído y puede causar alergias de contacto. Los medicamentos tópicos que lo contienen han de incluir en ficha técnica y prospecto la advertencia de que puede producir reacciones locales, como dermatitis de contacto. Actualmente figura en una decena de medicamentos de aplicación tópica dermatológica.

Acido sórbico y sorbatos (E200, E201, E202, E203): Tienen actividad antifúngica, y en menor medida, antibacteriana. Se usan como conservantes alimentarios, en cosmética y en medicamentos.

Pueden ser irritantes y causar dermatitis. Como EDO, los preparados tópicos dermatológicos que

contengan sórbico y sorbatos deben incluir en ficha técnica y prospecto que puede causar reacciones locales en la piel como dermatitis de contacto. En BOTPlus, figuran unos pocos medicamentos tópicos con estos EDO.

ANTIOXIDANTES COMO EDO^{1,4-7}

Butil-hidroxi-anisol (BHA, E320) y butil-hidroxi-tolueno (BHT, E321): Son antioxidantes con ligera actividad antimicrobiana, sinérgicos que se utilizan habitualmente para retrasar la oxidación de grasas y aceites y para evitar la pérdida de actividad de las vitaminas liposolubles. En formulación magistral son excipientes de uso común en preparados que contienen retinoides u otros principios activos fácilmente oxidables.

BHA y BHT pueden ser irritantes para los ojos, mucosa y piel y también provocar urticaria de contacto. Como EDO los medicamentos tópicos que los contienen deben advertir en prospecto y ficha técnica, de la posibilidad de reacciones locales cutáneas, como dermatitis de contacto, o irritación ocular y de mucosas. En BOTPlus se recogen 79 medicamentos conteniendo BHT o BHA.

Dióxido de azufre (E220), Sulfitos (E221, E226, E227), bisulfitos (E222, E228) y metabisulfitos (E223, E224)²⁴. Son aditivos alimentarios (conservas vegetales, vinos, etc) y se utilizan como antioxidantes y en ciertas condiciones (concentraciones altas y pH ácido) pueden actuar también como antimicrobianos.

El dióxido de azufre es muy irritante para ojos, piel u mucosas y por inhalación. Por ingestión puede causar irritación gástrica por liberación de ácido sulfuroso, dosis altas pueden causar molestias gastrointestinales, insuficiencia respiratoria o circulatoria y trastornos del sistema nervioso central. Las reacciones de intolerancia a sulfitos tienen diversos mecanismos (inmunológicos o no) y son más frecuentes en pacientes asmáticos. Muy raramente, se han notificado anafilaxia y muerte.

Los medicamentos por vía oral, parenteral o inhalatoria que contengan sulfitos y derivados deben declararlo, advirtiendo de reacciones alérgicas graves y broncospasmo en prospecto y ficha técnica. Según BOTPlus, actualmente se comercializan cerca de 150 medicamentos con sulfitos.

INFORMACION SOBRE COLORANTES, CONSERVANTES Y ANTIOXIDANTES EN MEDICAMENTOS.

Conviene recordar la obligación legal²⁵ de especificar todos los excipientes en el etiquetado de los medicamentos inyectables, oftálmicos y tópicos (incluidos los aplicados por vía inhalatoria o por absorción a través de piel y mucosas). Para el resto de los medicamentos, en el etiquetado sólo se deben declarar los EDO, excipientes con acción o efecto reconocidos, para los que se requiere una advertencia y que se relacionan en el anexo a la Circular 2/2008 de la AEMPS¹. Según las instrucciones de dicha Circular, la presencia de EDO debe venir expresa en el etiquetado, prospecto, y ficha técnica del medicamento, con declaración cuantitativa en ésta última. Además, según el contenido y los umbrales fijados (cantidades máximas diarias de los excipientes administrados

como parte de los medicamentos), se establecen distintos requerimientos de información en ficha técnica, prospecto o embalaje. Los EDO deben reflejarse por su denominación oficial española (DOE) o en su defecto la internacional (DCI) o su nombre según la Farmacopea Española, acompañado del número E si existe.

En cuanto a las *fórmulas magistrales y preparados oficinales*, hay que hacer constar en el etiquetado y en la información al paciente, los EDO que contengan²⁶. A la hora de formular, hay que ser particularmente cuidadosos con las formulaciones pediátricas, sobre todo las destinadas a recién nacidos o niños muy pequeños, valorando el riesgo/beneficio también de los excipientes. Hay que evitar añadir colorantes por razones puramente "estéticas". Los conservantes y antioxidantes deben reducirse al mínimo, utilizándolos sólo cuando sean imprescindibles y en cualquier caso, considerar las restricciones de uso específicas de cada producto.

Aunque BOTPlus permite buscar los medicamentos con los distintos EDO, esta información debe confirmarse cotejándola con la del material de acondicionamiento del medicamento, para evitar errores. Esto es especialmente importante, tratándose de colorantes, conservantes y antioxidantes que revisamos, en pacientes pediátricos o con asma o alergias conocidas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Circular 2/2008. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/circular2008-2.pdf>. Acceso 4-II-11.
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriateness of the food azo-colours tartrazine (E102), sunset yellow FCF (E110), carmoisine (E122), amaranth (E123), Ponceau 4R (E124), allura red AC (E129), brilliant black BN (E151), brown FK (E154), brown HT (E155) and litholubine BK (E180) for inclusion in the list of food ingredients set up in Annex IIIa of Directive 2000/13/EC1. EFSA Journal. 2010;8(10):1778. Disponible en: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm. Acceso 23-II-2011.
3. Ram FS, Ardern KD. Exclusión de tartrazina para el asma alérgica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Randhawa S, Bahna SL. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 9:278-283.
5. Lund W. *The Pharmaceutical Codex*. 12th edn. London: The Pharmaceutical Press; 1994.
6. Sweetman SC, editor. *Martindale The complete drug reference*. 35th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2007.
7. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *II Farmaco*. 2003;58: 541-550.
8. Kumar A. Adverse effects of pharmaceutical excipients. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2003; 222: 851-854.
9. Mills S. Pharmaceutical excipients – an overview including considerations for paediatric dosing. Training workshop: Pharmaceutical development with focus on paediatric formulations. FIP-OMS Beijing 21-25 Jun 2010. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq_pres/workshop_China2010/english/22/002-Excipients.pdf. Acceso 2-III-2011.
10. Cashman AL, Warshaw EM. Parabens: A review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis*. 2005;16(2):57-66. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/508430_1. Acceso 2-III-2011
11. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J. Appl. Toxicol*. 2008. Disponible en: http://www.theorganicpharmacy.com/downloads/Files/fact_sheets/7.pdf. Acceso 2-III-2011
12. SCF. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission to para hydroxybenzoates (E214-219). *The EFSA Journal* (2004) 83:1-26. Disponible en: http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/opinion_afc16_ej83_parabens_v2_en1,0.pdf. Acceso 2-III-2011.
13. FDA Parabens. March 24, 2006; Updated October 31, 2007. Disponible en: [http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/Select edCosmeticIngredients/ucm128042.htm](http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm).
14. CDC Environmental Health. Parabens. Disponible en: http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/Parabens_FactSheet.pdf. Acceso 2-III-2011.
15. American Cancer Society. Antiperspirants and breast cancer risk. Disponible en: [http://www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/OtherCarcinogens/ AtHome/antiperspirants-and-breast-cancer-risk](http://www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/OtherCarcinogens/AtHome/antiperspirants-and-breast-cancer-risk)
16. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on parabens, 14 December 2010. En: [http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety /docs/sccs_o_041.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf). Acceso 16-III-2011.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Neonatal deaths associated with the use of benzyl alcohol—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31(22):290-291.
18. Hong J, Leonard Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(5):447-453. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/711467>. Acceso 2-III-2011.
19. Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. *Arch Soc Esp Otolalmol*. 2007; 82: 531-532. Disponible en: <http://www.ofthlmo.com/se/archivos/articulo.php?idSolicitud=2068&numR=9&mesR=9&anioR=2007&idR=127>.
20. US Center for Disease Control (CDC). Frequently asked questions about thimerosal (ethylmercury). En: [http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/thimerosal/thimerosal _faqs.html#2](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/thimerosal/thimerosal_faqs.html#2). Acceso 2-III-2011
21. US Food and Drug Administration. Thimerosal in Vaccines. Disponible en: [http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vacci nesafety/ucm096228.htm](http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm096228.htm). Acceso 2-III-2011.
22. EMEA.CHMP Position paper on tiomersal. Implementation of the warning statement relating to sensitisation. EMEA/CHMP/VWP/19541/2007.
23. Douglas JD. Allergic contact dermatitis: Topical preservatives, Part I. *Dermatology Nursing*. 2010. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/725087>. Acceso 2-III-2011
24. ASCIA. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Sulfite allergy. disponible en: <http://www.allergy.org.au/content/view/128/1/>. Acceso 2-III-2011
25. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE. 2007; (267):45652-45698
26. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero, por el que se aprueban la normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. BOE. 2001; (65): 9746-55.