



PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

NOTA INFORMATIVA
0677/CNFV/DNFD
3 DE JULIO DE 2013

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD SOBRE EL USO DE PRODUCTOS PARENTERALES Y ORALES QUE CONTENGAN COMO EXCIPIENTE ALCOHOL BENCÍLICO EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS REALIZADO POR EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA DE IMPORTANCIA SANITARIA RECORDARLE A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD, LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El alcohol bencílico es un preservante antimicrobiano con propiedades bacteriostáticas contra bacterias Gram Positivas, hongos, mohos, levaduras, aunque esta posee solamente modestas propiedades bactericidas. Es usado en cosméticos, alimentos y una amplia gama de formulaciones farmacéuticas, incluyendo preparaciones orales y parenterales en concentraciones del 2.0% v/v¹. Este alcohol aromático, también se conoce con otros nombres tales como fenilcarbinol, fenilmetanol, alfa-hidroxitolueno, alfa toluenol, benzenometanol¹.

El alcohol bencílico es metabolizado a benzaldehído y ácido benzóico. La eliminación se produce por vía renal, en forma de ácido hipúrico, tras sufrir un proceso de oxidación y posterior conjugación con glicina. En los recién nacidos, debido a la inmadurez del hígado y a un pobre flujo sanguíneo a nivel hepático, el metabolismo se verá muy limitado, produciéndose cuadros de intoxicación grave por acumulación del alcohol bencílico y ácido benzóico². Esta inmadurez hepática genera una menor capacidad enzimática lo que suele repercutir en la prolongación de la vida plasmática de eliminación.

En enero de 1983, se publicó en la Revista Canadian Medical Association Journal, que en dos centros hospitalarios de los Estados Unidos se reportaron más de 16 muertes en neonatos bajo peso atribuidos al uso de una solución salina normal que contenía 0.9% de alcohol bencílico para el lavado del catéter intravascular. Además, algunos de estos infantes recibieron alcohol bencílico cuando se usó agua bacteriostática que contenía este excipiente para diluir y reconstituir otros medicamentos.⁴

La ingestión o inhalación de alcohol bencílico puede causar dolor de cabeza, vértigo, náuseas, vómitos y diarrea. La sobreexposición puede resultar en depresión del sistema nervioso central y falla respiratoria. Sin embargo, las concentraciones empleadas de alcohol bencílico normalmente como un preservante no están asociadas con tales efectos adversos¹.

Los reportes de reacciones adversas a alcohol bencílico, usado como excipiente incluyen: toxicidad siguiendo una administración intravenosa, neurotoxicidad en pacientes que se le administra el producto en preparaciones intratecales, hipersensibilidad, aunque relativamente raras y el *Síndrome Tóxico Fatal* o *Síndrome de Gasping* o de *Jadeo Respiratorio en infantes prematuros*¹. En este Síndrome se describe un deterioro neurológico progresivo que se produce en niños prematuros con esta intoxicación¹.

El empleo de productos que contienen alcohol bencílico en neonatos se ha asociado al síndrome tóxico mortal, que cursa con acidosis metabólica¹⁻⁸, depresión del sistema nervioso central^{1,4,8}, deterioro neurológico^{3,5}, depresión respiratoria^{1,2,4,6-8} que progresa al Síndrome de Gasping^{2,4,5,7}, insuficiencia renal^{2-4, 6}, colapso cardiovascular^{2,3,9} con hipotensión^{2-4,6,9} y bradicardia^{2-4,9}, disfunción hepática^{2,3} y posibles convulsiones^{3,4,6}, parálisis³, trastornos hematológicos⁹, hipotonía², ruptura de la piel⁹, hemorragias intracraneales^{7,9}, hemorragias intraventriculares⁵ y muerte^{3,5,6,9}.

Debido a los síntomas de acidosis metabólica y depresión respiratoria atribuidos al uso de alcohol bencílico como preservante utilizado en las soluciones para "flush" del catéter umbilical, la Food and Drug Administration (FDA) recomendó que el alcohol bencílico no deberá ser usado en tales soluciones y aconsejó estar en contra del uso de medicamentos que contienen preservantes en neonatos¹.

En diciembre de 2011, la FDA agregó a la ficha técnica de las heparinas, casos de errores de medicación mortal asociados a la utilización de una Heparina Sódica inyectable para "catheter lock flush". La Heparina sódica inyectable se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina, incluyendo viales que contienen una solución altamente concentrada de 10,000 unidades en 1 ml⁹. Las hemorragias fatales ocurrieron en pacientes pediátricos debido a errores de medicación en la que 1ml del vial de heparina sódica inyectable fue confundido con 1 ml de la solución para "catheter lock flush". Por lo que la FDA, recomendó que se examinara cuidadosamente todos los viales de heparina sódica para confirmar la elección correcta del vial antes de la administración del fármaco.

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

La FDA recomendó que se utilice la inyección de heparina sódica sin conservantes en los recién nacidos y lactantes, ya que el preservante alcohol bencílico, tal como se describe desde la década de los 80, ha sido asociado con efectos adversos graves y muerte en pacientes pediátricos. No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir toxicidad. Los bebés prematuros y de bajo peso al nacer tienen más probabilidades de desarrollar toxicidad⁹.

Diagnóstico de la intoxicación por alcohol bencílico

Además de la historia médica, el diagnóstico vendrá determinado por la presencia de benzoato e hipurato en orina, así como ácido benzoico en suero².

Tratamiento

La vigilancia y monitorización del paciente, prestando especial atención a la acidosis metabólica. La utilidad de la diálisis en estos casos es controversial².

Es evidente que el riesgo de toxicidad al alcohol bencílico depende de la cantidad recibida, la capacidad de desintoxicación hepática y otros factores del paciente, los recién nacidos prematuros son más susceptibles⁷.

Dirección Nacional de Farmacia y Drogas (Panamá)

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas desea recordarles a los profesionales de la salud que:

- ❖ Antes de utilizar un producto parenteral u oral en niños menores de 3 años, verifique que el producto no contenga alcohol bencílico. Esta información está disponible en la etiqueta que se encuentra en el envase primario (etiqueta adherida al envase) o etiqueta secundaria (información que se encuentra en la caja) o inserto del producto.
- ❖ Los medicamentos que contienen alcohol bencílico no deben usarse en niños menores de 3 años de edad^{9,12,13}, porque pueden provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides^{10,11}. Sin embargo, se deberá utilizar con precaución en pacientes pediátricos mayores de 3 años.
- ❖ Las soluciones que contengan alcohol bencílico no deben usarse en:
 - El lavado de catéteres en niños con infusión continua o múltiple⁷.
 - Reconstitución y dilución de medicamentos incluyendo la nutrición parenteral⁷.
 - Lavado de tubos endotraqueales⁷.

Fuentes Bibliográficas:

1. Rowe, Raymond; Sheskey, Paul y Quinn, Marian. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition. Pharmaceutical Press. 2009.
2. Rodríguez, Emilio Mencías; Mayero, Luis Manuel y et als. Manual de Toxicología Básica. España. Editorial Díaz de Santos, S.A. 2000.
3. M. N. G. Dukes. Meylers Side Effects of Drugs. Thirteenth Edition. Elsevier. 1996.
4. Liston, A. J. Toxic effects of benzyl alcohol. Can Med Assoc J. Vol. 128. 1983
5. Hall, C. M; Milligan, D. y Berrington, J. Probable Adverse Reaction to a Pharmaceutical Excipient. Arch Dis Child fetal Neonatal. 2004.
6. Committee on Drug Pediatrics. Neonatal Drug Withdrawal. Official Journal of the American Academy of Pediatrics
7. Ministerio de Salud de El Salvador. Alcohol Bencílico como excipiente en Medicamentos: Precauciones en el Uso en Neonatos. 2012.
8. Nahata, M. Inocuidad de los aditivos "inertes" o excipientes en los medicamentos pediátricos. Arch Argent pediatr 2010; 108(2):179-186
9. www.fda.gov/Safety/medwash/SafetyInformation/ucm219000.htm
10. http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf
11. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66369&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
12. [http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9789/SPC/Heparin+sodium+5%2c000+I.U.+ml+solution+for+injection+or+concentrate+for+solution+for+infusion+\(with+preservative\)/](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9789/SPC/Heparin+sodium+5%2c000+I.U.+ml+solution+for+injection+or+concentrate+for+solution+for+infusion+(with+preservative)/)
13. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/SearchResult.asp>

Atentamente,



MAGÍSTER ERIC CONTE
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS