



Boletín informativo CENADIM



ISSN 1990-6528

Edición 49, junio 2023

En esta edición: Pág.

- Editorial 1
- Venta ilegal de productos derivados de Cannabis 2
- CENADIM *Responde* ¿Los comprimidos de levotiroxina 50µg se puede triturar? ¿Por cuánto tiempo es estable la suspensión oral de levotiroxina como preparado magistral antes de ser administrado? 9



EDITORIAL

Desde la legalización del uso de cannabis medicinal y terapéutico en nuestro país, el uso de productos que contienen derivados del cannabis, principalmente de aquellos que contienen cannabidiol (CBD), se ha ido incrementado progresivamente.

Para un uso seguro y responsable del cannabis medicinal podemos considerar tres aspectos principales. Primero, identificar al paciente que realmente sea candidato para la prescripción de productos de cannabis. El cannabis medicinal no es una panacea, y como todo producto farmacéutico tiene indicaciones y contraindicaciones específicas. Además, debemos tener en cuenta que el cannabis medicinal no es un tratamiento de primera línea, sino que se utiliza de forma complementaria o como adyuvante a los tratamientos convencionales. En segundo lugar, se requiere de una prescripción médica realizada por un profesional entrenado y capacitado. El tratamiento con cannabis medicinal es individualizado, las dosis varían de un paciente a otro, según la enfermedad o condición clínica de cada uno. El profesional debe seleccionar el tipo de producto (CBD/THC) o ratio, la forma farmacéutica y concentración del producto a prescribir. El tercer aspecto involucra el uso de productos que cumplan con estándares de calidad y respaldo sanitario. El proceso de fabricación de un producto formal asegura su concentración y potencia, los productos informales o ilegales no garantizan este nivel de calidad.

En el presente Boletín se detalla los principales problemas identificados en los productos derivados de cannabis medicinal de origen ilícito, reportados en la literatura, así como cuales son productos que contienen derivados de cannabis para uso medicinal autorizados en el país. La sección CENADIM *Responde* muestra información sobre la trituración de los comprimidos de levotiroxina 50µg, así como algunos *modus operandi* para la elaboración de formulaciones extemporáneas de levotiroxina.

Comité editorial

Venta ilegal de productos derivados del Cannabis

Con la promulgación de la Ley N° 30681¹, Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del Cannabis y sus derivados en noviembre del 2017 y su Reglamento² aprobado en febrero del 2019, así como sus modificatorias; se estableció el marco normativo para el acceso y uso del cannabis medicinal y terapéutico. Así, la venta de productos derivados de cannabis medicinal que contienen los cannabinoides CBD (cannabidiol) y THC (delta-9-tetrahidrocannabinol) en establecimientos farmacéuticos autorizados es legal en nuestro país, y muchos pacientes ya acceden a estos productos bajo prescripción médica y previa inscripción en el Registro Nacional de Pacientes Usuarios del Cannabis y sus derivados para uso medicinal y terapéutico (RENPU) de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid), disponible en el siguiente enlace web: <http://serviciosweb.digemid.minsa.gob.pe/ControlCannabis/registroDeclaracionJurada.jsp>

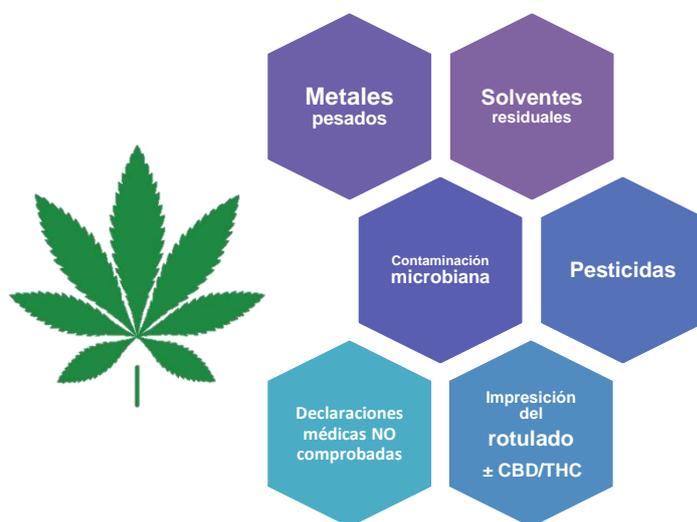
Desde su legalización, el acceso a los productos derivados de cannabis a través de los canales de distribución formales ha ido creciendo de manera progresiva en los últimos años, no obstante, a pesar de los esfuerzos de las autoridades competentes, es inevitable la existencia paralela de mercados informales, sobre todo cuando se trata de terapias novedosas cuya demanda ha crecido sustancialmente en grupos poblacionales con necesidades médicas insatisfechas.

La comercialización y venta ilegal de productos a base de cannabis y/o sus derivados como aceite de cannabis CBD, cápsulas, cremas y ungüentos de cannabis, que no cuentan con registro sanitario otorgado por la Digemid, están siendo ofertados y distribuidos por diferentes redes sociales a través de la Internet, que en los últimos años se ha convertido en una puerta de entrada para muchos medicamentos ilegales; y también de forma ambulatoria. Estos productos declaran en su composición que son derivados del cannabis, sin embargo, se desconoce sus especificaciones como su composición y calidad, las condiciones de

fabricación y los establecimientos donde se han fabricado³.

La Digemid³ y las autoridades reguladoras de medicamentos de Colombia⁴, Chile⁵, Paraguay⁶, Costa Rica⁷, Australia⁸ y los Estados Unidos⁹, han emitido alertas sanitarias informando a los consumidores sobre los riesgos para la salud de utilizar productos derivados de cannabis medicinal que se comercializan sin registro sanitario, adquiridos de proveedores informales en lugares no autorizados o a través de la Internet, ya que pueden ser inseguros, de mala calidad o contener una dosis diferente de la indicada en los rotulados.

Principales problemas identificados en los productos derivados de cannabis ilícito



1. Falta de estándares de fabricación

Los productos de cannabis y derivados disponibles en el mercado formal se producen de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y están sujetos a pruebas de contaminantes y concentración de cannabinoides. No obstante, los productos ilícitos se ofertan y venden sin ninguna supervisión aparente de calidad o seguridad¹⁰. La

falta de pruebas y estándares de fabricación puede resultar en productos contaminados, por lo que estos productos podrían contener ingredientes peligrosos no declarados⁸.

2. Contaminación

Los productos derivados de cannabis medicinal generalmente contienen CBD y/o THC. No obstante, se sabe muy poco sobre la calidad del cannabis que se vende en el mercado ilícito.

Pesticidas, metales pesados y microbios

La planta de cannabis es un bioacumulador que puede absorber y retener contaminantes en el suelo (p. ej., metales pesados), por lo que es importante caracterizar el grado de contaminación en los productos derivados de cannabis para estimar mejor los posibles beneficios y riesgos asociados a su consumo¹¹.

Varias investigaciones destacan el problema de la contaminación de los productos de cannabis medicinal principalmente ilícito, por metales pesados, pesticidas y microorganismos.

Gardener y col. cuantificaron los niveles de plomo, cadmio, arsénico, mercurio, cuatro ftalatos y la precisión del rotulado en 121 productos de CBD de consumo oral, disponibles comercialmente sin receta en los Estados Unidos, no aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). Se detectó plomo en el 42%, cadmio en el 8%, arsénico en el 28% y mercurio en el 37% de estos productos. Cuatro productos superaron el umbral del consumo diario de plomo. El porcentaje de productos con concentraciones detectables de ftalatos varió entre 13% y 80%, siendo el DEHP [di(2-etilhexil)ftalato] el más frecuente¹¹. La FDA ha retirado del mercado productos de CBD debido a la contaminación con plomo. El plomo puede causar envenenamiento, problemas del habla y del lenguaje, toxicidad neurológica y problemas reproductivos¹².

En Australia, un estudio analizó 78 muestras de productos de cannabis artesanal recolectados de familias de niños con epilepsia, para detectar metales pesados, solventes residuales y pesticidas. Ninguna muestra (n=51) excedió los

límites de toxicidad para metales pesados, no obstante, de las muestras analizadas para solventes residuales (n=58), 17 (29%) contenían cantidades de etanol o isopropanol por encima del límite aceptado (5000 ppm). Con los volúmenes consumidos, se considera poco probable que los niños estuvieran expuestos a cantidades peligrosas de solventes residuales, aunque esto no se puede descartar en todos los casos. La mayoría de las muestras (n=31) dieron resultados no concluyentes para pesticidas, aunque una muestra contenía concentraciones de bifentrina 4,9 veces más altas que el límite aceptable¹³.

Estudios canadienses también han identificado contaminación generalizada y tergiversaciones en las muestras de cannabis ilícito. El estudio realizado por el Centro Colaborador Nacional para la Salud Ambiental (National Collaborating Centre for Environmental Health) reportó la contaminación por pesticidas, metales pesados y microbios en el cannabis seco ilícito en la provincia de Columbia Británica. Otros dos estudios realizados en Ontario reportaron concentraciones altas de cannabinoides y contaminación por pesticidas en comestibles de cannabis, en líquidos de vapor y en cannabis seco ilícitos. Un cuarto estudio reportó también concentraciones altas de cannabinoides y contaminación microbiana y química en muestras ilícitas de cannabis seco y cannabis comestible en la provincia de New Brunswick¹⁰.

Así mismo, la Secretaría de Cannabis del Ministerio de Seguridad Pública y Procuraduría General de la provincia canadiense de Columbia Británica, analizó la presencia de acetato de vitamina E, concentración de THC y pesticidas en cartuchos de vaporizador de cannabis y cannabis seco, incautados en varias tiendas ilícitas entre enero y abril de 2020; y encontró: **1) Concentraciones de THC en cannabis seco:** Se encontró un rango de concentraciones de THC del 8,1% al 24,3% en las 25 muestras de 3g de cannabis seco analizadas. **2) Concentraciones de acetato de vitamina E y THC en cartuchos de vaporizador:** No se identificó la presencia de acetato de vitamina E en los 25 vapeadores analizados. Sobre el THC, los resultados variaron desde por debajo del límite de detección en una muestra hasta un 74,5% en los 24 restantes (concentración media de 34,2%). **3) Pesticidas en cannabis seco y cartuchos de vaporizador:** Las 25 muestras analizadas tenían concentraciones

detectables de pesticidas no autorizados para su uso en cannabis¹⁰.

Acetato de vitamina E: Es una forma esterificada de vitamina E, que se conoce como acetato de tocoferilo o D-alfa tocoferilo¹⁴. Se ha identificado acetato de vitamina E en cartuchos de vaporizador (vapeadores) de cannabis ilícito en los Estados Unidos, donde se utilizó como diluyente o agente espesante. Existe una fuerte asociación entre el acetato de vitamina E y la lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo (EVALI)¹⁰. Múltiples agencias han informado que los cigarrillos electrónicos o productos de vapeo ilícitos que contienen THC, contienen también acetato de vitamina E¹⁵. El acetato de vitamina E generalmente no causa daño cuando se ingiere como suplemento vitamínico o se aplica sobre la piel. Sin embargo, cuando se inhala, puede interferir con el funcionamiento normal del pulmón¹⁶.

Otros cuatro estudios (Raber 2015, Moulines 2018, Stevenson 2018 y Rianprakaisang 2020) reportaron niveles variables de contaminantes, que van desde microbios, solventes, pesticidas y AB-Fubinaca (un cannabinoide sintético), en productos a base de cannabis medicinal comercializados como medicamentos en mercados regulados¹⁷.

3. Rotulado incorrecto

En los productos de CBD ilícitos, existe una gran variación entre el contenido real de CBD y la cantidad declarada en el rotulado. Muchos productos declaran contener CBD y no lo contienen, o contienen una cantidad mayor o menor de la declarada.

En los Estados Unidos, diversos estudios que analizaron la precisión del rotulado de los productos de CBD (generalmente productos derivados del cáñamo) no aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, de sus siglas en inglés), y que se comercializan sin receta médica en tiendas minoristas y en línea; han encontrado una amplia variabilidad entre el contenido real de CBD y las cantidades declaradas en los rotulados, así como la presencia de THC no declarado.

- ❖ Bonn-Miller y col. analizaron 84 productos de CBD (aceites, tinturas y líquido para vaporización) adquiridos en línea de 31 empresas. Con un umbral de precisión del 10%, se encontró que el 26% de los productos contenía menos CBD de lo declarado y el 43% estaba subetiquetado, es decir, contenían más CBD de lo declarado. Los líquidos para vaporización (87,5%) se rotularon incorrectamente con mayor frecuencia y los aceites se rotularon con precisión en mayor frecuencia (45,0%). También se detectó THC no declarado en una concentración media de 0,45 mg/mL (rango de 0 hasta 6,4 mg/mL) en el 21% de las muestras, entre otros cannabinoides no declarados. El contenido de THC encontrado puede ser suficiente para producir intoxicación o deterioro, especialmente en los niños¹⁸.
- ❖ En el estudio de Gardener y col. se analizó 516 productos de CBD disponibles comercialmente (tópicos, comestibles), encontrando que el 40% contenía <90% del CBD indicado en el rotulado, el 18% contenía >110% y solo el 42% de los productos se encontraba dentro de $\pm 10\%$ del CBD declarado en el rotulado¹¹.
- ❖ Otro estudio analizó 25 aceites y productos de vapeo (derivados de cáñamo) de minoristas locales en el Estado de Mississippi, que afirmaban contener CBD. Se encontró que solo 03 estaban dentro del $\pm 20\%$ de la cantidad de CBD declarada; 15 estaban muy por debajo, 02 superaron las declaraciones en más del 50% y 05 no declararon la cantidad de CBD que contenían. Además, el contenido de THC de 03 productos superó el límite legal del 0,3% y 04 productos, principalmente para vapeo, fueron adulterados con cannabinoides sintéticos¹⁹.
- ❖ Un cuarto estudio analizó 80 productos de CBD derivados del cáñamo adquiridos en línea y de minoristas locales en el Estado de Kentucky, de los cuales 37 contenían concentraciones de CBD dentro del $\pm 10\%$ de lo declarado, 12 productos contenían <90% y 25 productos contenían >110% de lo declarado. El grado de concordancia para las muestras analizadas, con una tolerancia de $\pm 10\%$, fue del 54%²⁰.
- ❖ En otra investigación se analizó el contenido de CBD y THC, y la precisión del rotulado de 105 productos derivados de cáñamo de aplicación tópica o transdérmica, adquiridos de tiendas minoristas y en línea, considerando también un umbral de precisión del 10%. Ochenta y nueve productos indicaron una cantidad total de CBD, de los cuales el 24% estaban rotulados con precisión y el 58% estaban subetiquetados; se detectó THC en 37 de 105 productos, aunque todos contenían menos del 0,3%. De los 37, solo 14 (38%) indicaron en el rotulado que contenían menos del 0,3% de THC, 4 (11%) declararon ser libres de THC y 19 (51%) no mencionaron al THC²¹.

Por su parte, la FDA también analizó 147 productos de CBD y cáñamo en el 2020; para determinar el contenido de cannabinoides y la presencia de metales. **a) Contenido de cannabinoides:** De los 147 productos analizados, 138 (94%) contenían CBD. De los que no contenían CBD (n=9), 07 no declararon CBD o indicaron "cero CBD" en el rotulado y 02 si declararon CBD en el rotulado, pero no lo contenían. Ciento dos productos declararon una cantidad específica de CBD, sin embargo, solo 46 (45%) contenían CBD dentro del $\pm 20\%$ de lo declarado, 18 (18%) contenían menos del 80% de lo declarado y 38 (37%) más del 120%. Así también, 72 (49%) productos contenían THC o THCA (ácido tetrahidrocannabinólico) por encima del límite de cuantificación. **b) Presencia de metales:** En todos estos productos los niveles encontrados de arsénico, cadmio, mercurio, plomo, entre otros elementos no generaron preocupaciones significativas de salud pública²².

En el Reino Unido, Liebling y col. analizaron los fitocannabinoides, el solvente residual y los metales pesados en 29 productos (aceites de CBD). Solo 11 (38%) productos estaban rotulados con precisión (umbral del 10%) según el contenido de CBD declarado. El contenido medio de CBD declarado fue del 4,5%, y el contenido medio real medido de CBD fue del 3,2%. El 55% de los productos tenían niveles medibles de THC (contenido medio 0,04%) o cannabinol (contenido medio 0,01%), así como la mayoría de los demás compuestos fitocannabinoides²³.

Conocer las cantidades precisas de CBD/THC que contienen los productos de cannabis permite realizar una dosificación con base en las necesidades de cada paciente.

La presencia de THC no declarado, y sobre todo fuera del límite permitido, es otro hallazgo importante, ya que no se recomienda el consumo de este compuesto psicoactivo en pacientes con angina o antecedentes de infarto de miocardio, antecedentes personales o familiares de esquizofrenia o trastornos psicóticos, ni en niños (riesgo del desarrollo neurocognitivo)²⁴.

4. Declaraciones o afirmaciones médicas no comprobadas

En Internet, el CBD se ha promocionado para muchas dolencias para las que no se ha estudiado²⁵. Algunos productos elaborados a base de CBD se comercializan haciendo afirmaciones médicas no comprobadas y pueden ser fabricados utilizando malas prácticas de fabricación²⁶. En un estudio que cuantificó las afirmaciones terapéuticas y no terapéuticas de productos de cáñamo tópicos adquiridos en tiendas minoristas y en línea en los Estados Unidos, se encontró que el 28% hizo afirmaciones terapéuticas, el 14% afirmaciones cosméticas y solo el 47% señaló que no estaban aprobados por la FDA²¹.

Dentro de las afirmaciones médicas o relacionadas con la salud, falsas o no corroboradas de los productos de CBD no aprobados que se comercializan en los Estados Unidos, que se detallan en las cartas de advertencia que la FDA envía a las empresas que comercializan estos productos; se menciona que ayudan a prevenir, diagnosticar, tratar, mitigar o curar enfermedades graves como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos psiquiátricos y la diabetes. Otras afirmaciones incluyen el uso de CBD para tratar el alcoholismo, artritis, autismo, encefalopatía traumática crónica, presión arterial y frecuencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, pérdida de audición inducida por quimioterapia, colitis, covid-19, conmociones cerebrales, depresión, leucemia, inflamación del hígado, lupus, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, esquizofrenia, lesión cerebral traumática y tumores^{9,12,26,27}.

Soleymanpour y col. evaluaron las declaraciones de propiedades saludables en la red social Twitter, especialmente las que forman parte de los mensajes de marketing, recopilando más de 2 millones de tweets de marketing en inglés sobre temas relacionados con el CBD. El análisis mostró que el dolor (31,67%), los trastornos de ansiedad (27,11%), los trastornos del sueño (13,77%) y el estrés (10,37%) son las afirmaciones terapéuticas principales realizadas en Twitter. Además, más del 93% de los productos de CBD anunciados son comestibles o aceites/tinturas²⁸. Otro estudio caracterizó el contenido del mercado en línea de CBD/cañamo en el estado de Carolina del Norte (EE.UU.) mediante el análisis de los sitios web de

los minoristas, para determinar si cumplen con las regulaciones de la FDA en términos de afirmaciones médicas. El análisis de palabras de la descripción del producto reveló que las declaraciones de propiedades saludables se relacionaron principalmente con el bienestar, siendo "dolor" y "alivio del dolor" las afirmaciones médicas más comunes, seguidas de inflamación y ansiedad²⁹.

A diferencia de los productos farmacéuticos aprobados, los productos del CBD que no han sido aprobados, y que pueden incluir medicamentos, cosméticos, alimentos y suplementos alimenticios, no han sido sujetos de evaluación por una autoridad reguladora con respecto a si son eficaces

para tratar una enfermedad en particular o si tienen otros efectos que puedan ser reclamados. Además, no han sido evaluados para determinar cuál es la dosis adecuada, cómo pueden interactuar con otros medicamentos o alimentos, o si tienen efectos secundarios peligrosos u otras preocupaciones en cuanto a la seguridad²⁶.

Las afirmaciones engañosas, sin comprobar o falsas, asociadas con los productos del CBD, pueden llevar a los consumidores a posponer atención médica importante, tal como el diagnóstico, el tratamiento y la atención de apoyo adecuada²⁶.

Cannabis para uso medicinal autorizado en el país

Los productos que contienen cannabis medicinal y sus derivados deben ser adquiridos en farmacias y boticas que cuenten con licencia para comercializar estos productos. No está autorizada la comercialización a domicilio o vía internet, así como, la comercialización o dispensación de preparados farmacéuticos en consultorios profesionales y fuera del establecimiento farmacéutico autorizado³.



Tipos de productos de cannabis medicinal

Productos con registro sanitario

- Cuentan con registro sanitario otorgado por la Digemid.
- Se encuentran disponibles en las boticas y farmacias públicas y privadas con licencia para comercializar este tipo de productos.
- Se requiere receta médica e inscripción del paciente en el RENPUC.

Productos con autorización de importación excepcional

- Son productos que cuentan con autorización excepcional para la importación y uso para tratamiento individual, previa justificación médica, según lo establecido en el literal d) del Art. 20 del D.S. 016-2011-SA y modificatorias.
- El paciente debe estar inscrito en el RENPUC.

Preparados farmacéuticos (fórmula magistral)

- Son productos para tratamiento individualizado elaborado por el profesional químico farmacéutico, bajo la presentación de una receta médica.
- Se elaboran en un establecimiento farmacéutico con licencia para esta actividad.
- No requieren registro sanitario.
- El paciente debe estar inscrito en el RENPUC.



¿Dónde se pueden adquirir productos de cannabis medicinal autorizados?

Existen 61 droguerías y laboratorios farmacéuticos con licencia para la importación de cannabis y sus derivados, y comercialización de derivados de cannabis; así como, 67 boticas y farmacias con licencia para comercializar derivados de cannabis que se encuentran distribuidas en Lima, Arequipa, Cusco, Tacna y La Libertad (Datos hasta junio de 2023)⁽³⁰⁾.

La lista de establecimientos farmacéuticos con licencia para importación y/o comercialización, licencia para comercialización y licencia para la producción de cannabis y sus derivados con fines medicinales y terapéuticos está disponible en:

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/web/Digemid/uso-medicinal-del-cannabis-y-sus-derivados/>

Productos derivados de cannabis medicinal con registro sanitario

Al 28 de junio de 2023, se tiene 33 productos farmacéuticos que contienen derivados de cannabis medicinal con registros sanitarios vigentes o en proceso de reinscripción, 29 autorizados como **productos naturales de uso en salud** y 04 como **especialidades farmacéuticas (medicamentos)**. La mayor parte (71%) de estos productos están disponibles como soluciones orales, otras formas farmacéuticas incluyen cápsulas blandas, soluciones sublinguales, tabletas masticables y soluciones para pulverización bucal. Todos estos productos son de fabricación extranjera, importados principalmente de Estados Unidos y Colombia; y en menor medida de Canadá, Uruguay, Chile, Argentina y Reino Unido³⁰.

Las **especialidades farmacéuticas** son medicamentos de síntesis química con indicaciones terapéuticas aprobadas, mientras que los **productos naturales** son elaborados a partir de cannabis (sumidades floridas o con fruto de la planta de género Cannabis) para uso medicinal o sus derivados, que contienen cannabinoides (entre ellos THC y CBD), y se utilizan según el uso recomendado². Los productos naturales derivados de cannabis que están autorizados a la fecha son aceites de cannabis y extractos de Cannabis sativa que utilizan principalmente etanol y CO₂ supercrítico³¹.

Referencias bibliográficas

1. Diario Oficial El Peruano. Ley N° 30681, Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados. [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-que-regula-el-uso-medicinal-y-terapeutico-del-cannabis-y-ley-n-30681-1587374-1/>
2. Diario Oficial El Peruano. Decreto Supremo N° 004-2023-SA, que aprueba el Reglamento que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/download/url/decreto-supremo-que-aprueba-el-reglamento-que-regula-el-uso-decreto-supremo-n-004-2023-sa-2155611-1>
3. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid). Alertas Digemid 78-2022. [acceso 13 de abril 2023]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/alertas-modificaciones/2022/alerta-digemid-n-78-2022/>
4. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Alerta Sanitaria No. 036-2023. Bogotá, Colombia 2023. [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/4479792/Alerta+Sanitaria_036-2023_CANNABIS+6X+GOTAS.pdf/2ec97f8d-33e0-73fb-59a8-bd29424a11fc?t=1677768207854#:~:text=El%20Instituto%20Nacional%20de%20Vigilancia,con%20diferentes%20usos%20potencialmente%20beneficiosos
5. Chile. Instituto de Salud Pública (ISP). ISP advierte sobre la comercialización de productos que indican contener Cannabidiol. Santiago, 18 agosto 2020. [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/noticia/isp-advierte-sobre-la-comercializacion-de-productos-que-indican-contener-cannabidiol/#:~:text=El%20Instituto%20de%20Salud%20P%20C3%BAblica,y%20www.australhemp.cl%20>
6. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar social (MSPBS). Publicitan “aceites de cannabis medicinal” sin registro. 21 de julio 2022. [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/25734/publicitan-aceites-de-cannabis-medicinal-sin-registro.html>
7. Costa Rica. Ministerio de Salud de. Alerta Sanitaria Venta de aceites de cannabis no registrados en Costa Rica. 2019. [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/alertas-sanitarias/alertas-por-productos-en-el-mercado/2019-alertas-por-productos-en-el-mercado/395-8-de-abril-2019-alerta-sanitaria-venta-de-aceites-de-cannabis-no-registrados/file>
8. Australia. Therapeutic Goods Administration (TGA). TGA warns consumers about potential harm from unlawfully supplied medicinal cannabis. 3 May 2021 [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/news/news/tga-warns-consumers-about-potential-harm-unlawfully-supplied-medicinal-cannabis>
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products. 04 febrero 2023 [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products>
10. Canadá. British Columbia. Ministry of Public Safety and Solicitor General. Cannabis Secretariat. Chemical Analysis of Illicit Cannabis [internet]. July 2022. [acceso 12 de abril 2023]. Disponible en: https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/public-safety-and-emergency-services/public-safety/cannabis/chemical_analysis_of_illicit_cannabis_report.pdf
11. Gardener H, Wallin C, Bowen J. Heavy metal and phthalate contamination and labeling integrity in a large sample of US commercially available cannabidiol (CBD) products. *Sci Total Environ* [internet]. 2022 Dec 10 [acceso 12 de abril 2023]; 851(Pt 1):158110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987236/>

12. Evans DG. Medical Fraud, Mislabeling, Contamination: All Common in CBD Products. *Mo Med*. [internet]. 2020 Sep-Oct [acceso 10 de mayo 2023]; 117(5): 394-399. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723146/pdf/ms117_p394.pdf
13. Suraev A, Benson MJ, Martin L, Lintzeris N, McGregor IS. Determination of contaminants in artisanal cannabis products used for childhood epilepsy in the Australian community: A sub-analysis of the 'PELICAN' study. *Epilepsy Behav* [internet]. 2022 Feb [acceso 10 de mayo 2023]; 127:108496. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34954507/>
14. México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Comunicado de riesgo a la población sobre la detección de la sustancia química acetato de vitamina E, como ingrediente para la elaboración de productos de vapeo [internet]. Mayo 2022. [acceso 10 de mayo 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/726922/CR_19-05-22.pdf
15. Arons MM, Barnes SR, Cheng R, Whittle K, Elsholz C, Bui D, et al. Examining the temporality of vitamin E acetate in illicit THC-containing e-cigarette, or vaping, products from a public health and law enforcement response to EVALI - Utah, 2018-2020. *Int J Drug Policy* [internet]. 2021 Feb [acceso 10 de mayo 2023]; 88:103026. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246266/>
16. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products [internet]. 25 feb 2020 [acceso 10 de mayo 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
17. Oldfield K, Ryan J, Doppen M, Kung S, Braithwaite I, Newton-Howes G. A systematic review of the label accuracy of cannabinoid-based products in regulated markets: is what's on the label what's in the product? *Australas Psychiatry* [internet]. 2021 Feb [acceso 10 de mayo 2023]; 29(1):88-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174758/>
18. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA* [internet]. 2017 Nov 7 [acceso 17 de mayo 2023]; 318(17):1708-09. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818782/>
19. Gurley BJ, Murphy TP, Gul W, Walker LA, ElSohly M. Content versus Label Claims in Cannabidiol (CBD)-Containing Products Obtained from Commercial Outlets in the State of Mississippi. *J Diet Suppl* [internet]. 2020 [acceso 17 de mayo 2023]; 17(5):599-607. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431186/>
20. Johnson E, Kilgore M, Babalonis S. Label accuracy of unregulated cannabidiol (CBD) products: measured concentration vs. label claim. *J Cannabis Res* [internet]. 2022 Jun [acceso 17 de mayo 2023]; 4(1):28. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9169299/pdf/42238_2022_Article_140.pdf
21. Spindle TR, Sholler DJ, Cone EJ, Murphy TP, ElSohly M, Winecker RE, Flegel RR, Bonn-Miller MO, Vandrey R. Cannabinoid Content and Label Accuracy of Hemp-Derived Topical Products Available Online and at National Retail Stores. *JAMA Netw Open* [internet]. 2022 Jul [acceso 17 de mayo 2023]; 5(7):e2223019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35857320/>
22. Report to the U.S. House Committee on Appropriations and the U.S. Senate Committee on Appropriations "Sampling Study of the Current Cannabidiol Marketplace to Determine the Extent That Products are Mislabelled or Adulterated" Report in Response to Further Consolidated Appropriations Act, 2020," [internet]. U.S. Food and Drug Administration. Jul, 2020. [acceso 12 de mayo 2023]. Disponible en: https://hempsupporter.com/assets/uploads/CBD-Marketplace-Sampling_RTC_FY20_Final.pdf
23. Liebling JP, Clarkson NJ, Gibbs BW, Yates AS, O'Sullivan SE. An Analysis of Over-the-Counter Cannabidiol Products in the United Kingdom. *Cannabis Cannabinoid Res* [internet]. 2022 Apr [acceso 18 de mayo 2023]; 7(2):207-213. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33998849/>
24. Arnold JC. A primer on medicinal cannabis safety and potential adverse effects. *Aust J Gen Pract* [internet]. 2021 Jun [acceso 10 de mayo 2023]; 50(6):345-350. Disponible en: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/june/a-primer-on-medicinal-cannabis-safety-and-potentia>
25. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol* [internet]. 2019 Jul [acceso 18 de mayo 2023]; 59(7):923-934. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730563/>
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Lo que necesita saber (y lo que estamos intentando averiguar) sobre los productos que contienen cannabis o compuestos derivados de él, incluyendo el CBD. [internet]. Actualizado 25 nov 2019 [acceso 18 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/lo-que-necesita-saber-y-lo-que-estamos-intentando-averiguar-sobre-los-productos-que-contienen>
27. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process. [internet]. Actualizado 24 feb 2023. [acceso 18 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>
28. Soleymannpour M, Saderholm S, Kavuluru R. Therapeutic Claims in Cannabidiol (CBD) Marketing Messages on Twitter. *IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed* [internet]. 2021 Dec [acceso 18 de mayo 2023]; 2021:3083-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8794048/pdf/nihms-1772253.pdf>
29. Amann L, Kruse E, Lazard AJ, Reboussin BA, Wagoner KG, Romero-Sandoval EA. CBD Retailers in NC Promote CBD Online to Treat Pain Violating FDA Rules About Medical Claims and Offer Low-CBD/High-Price Products. *J Pain Res* [internet]. 2022 Dec [acceso 18 de mayo 2023]; 15:3847-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9741853/pdf/pr-15-3847.pdf>
30. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid). Uso Medicinal del Cannabis y sus derivados. [acceso 31 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/uso-medicinal-del-cannabis-y-sus-derivados/>
31. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid). Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [acceso 31 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceutico/s/>



En esta sección se presenta preguntas clínicas y respuestas tomadas del formulario de consultas del CENADIM. La información está diseñada para apoyar a los profesionales de la salud y promover el uso racional de los medicamentos, y no debe, en ningún caso, utilizarse como base para el diagnóstico o tratamiento de elección, y de ninguna manera pretende sustituir la atención médica



¿Los comprimidos de levotiroxina 50 µg se pueden triturar?, ¿Por cuánto tiempo es estable la suspensión oral de levotiroxina como preparado magistral antes de ser administrado?

La forma de administración de un medicamento se especifica en la ficha técnica aprobada de cada producto. Por ejemplo, para el producto Eutirox tabletas (R.S. EE00353) la ficha indica que para la administración en niños las tabletas se pueden disolver en un poco de agua. El resultado es una suspensión fina que se debe preparar en el momento de la toma y se administra añadiendo un poco más de líquido⁽¹⁾.

En la literatura internacional también se menciona la administración de levotiroxina triturada:

- Para bebés y niños que no pueden tragar la tableta entera, triturar la tableta y mezclar (suspender) con una pequeña cantidad de agua (5 a 10mL), leche materna o fórmula que no sea a base de soya. Utilizar la suspensión inmediatamente, no almacenarla. No suspender en otros líquidos o alimentos^(2,3,4).

También se pueden elaborar soluciones o suspensiones orales de levotiroxina (como formulaciones magistrales o extemporáneas) a partir de tabletas o comprimidos. Dentro de los diversos *modus operandi* detallados en la literatura, se mencionan:

Levotiroxina 25 µg/mL suspensión oral:

- Se puede preparar una suspensión oral de levotiroxina 25 µg/mL a partir de tabletas de 0,1mg de levotiroxina y 40mL de glicerol. Triturar 25 comprimidos de levotiroxina 0,1mg en un mortero y reducir a un polvo fino. Agregar pequeñas porciones de glicerol y mezclar hasta obtener una suspensión uniforme. Transferir a una botella ámbar calibrada de 100 mL; enjuagar el mortero con aproximadamente



10mL de glicerol y verter en la botella, repetir hasta que se usen los 40 mL de glicerol. Luego, agregar cantidad de agua suficiente para hacer 100 mL. Etiquetar «agitar bien» y «refrigerar». Es estable durante 8 días refrigerado⁽⁵⁾.

- Triturar 10 tabletas de levotiroxina de 200 µg en un mortero y moler hasta obtener un polvo fino. Mezclar bien Ora-Plus y Ora-Sweet en proporciones geométricas (mezcla 1:1) para preparar el vehículo. Agregar una pequeña cantidad del vehículo con las tabletas para crear una suspensión suave. Agregar el vehículo en proporciones geométricas con mezcla constante. Transferir a un envase graduado. Enjuagar el mortero con el vehículo. Agregar el vehículo en cantidad necesaria hasta un volumen final de 80 mL. Vida útil: 14 días refrigerado y 7 días a temperatura ambiente. Almacenar refrigerado. Agitar bien antes de usar⁽⁶⁾.
- Triturar tabletas de levotiroxina de 200µg hasta obtener un polvo fino en un mortero con una maja (pilón). Mezclar el polvo en una

suspensión de vehículo adecuada (1:10 jarabe simple NF y 1% de metilcelulosa o 1:1 OraSweet y OraPlus). Cuando se refrigera a 4°C en botellas ámbar de polietilentalato, la suspensión es estable durante 14 días y a 25°C hasta 7 días ⁽³⁾.

- Una formulación líquida de 25 µg/mL de levotiroxina sódica es estable durante 8 días cuando se almacena en botellas de color ámbar a 4°C. Las soluciones consistían en glicerol y agua. La degradación ocurrió más rápido en la formulación con conservante (metilparabeno)⁽³⁾.

Referencias bibliográficas

1. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid). Ficha técnica de Eutirox Tabletas. R.S. EE00353. [fecha de acceso: 29 de mayo 2023]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE00353_FT_V01.pdf
2. Levothyroxine: Pediatric drug Information. Lexicomp. En: UpToDate. [fecha de acceso: 29 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search> (requiere suscripción)
3. Levothyroxine Sodium. En: Merative™ Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. [fecha de acceso: 29 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/> (requiere suscripción)
4. Asociación Española de Pediatría (AEP). Comité de Medicamentos. Pediamecum. Levotiroxina sódica. [fecha de acceso: 29 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/levotiroxina-sodica>
5. Saleh Al-Alaiyan, Najwa Al-Ghamdi. Neonatal Dosage and Practical Guidelines Handbook 2nd Edition. 2014. Ministry of Health. Kingdom of Saudi Arabia. [fecha de acceso: 29 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.moh.gov.sa/HealthAwareness/Education/Content/BabyHealth/Documents/book.pdf>
6. University of Michigan College of Pharmacy. Michigan Pediatric Safety Collaboration. State-Wide Initiative to Standardize the Compounding of Oral Liquids in Pediatrics. Standard Formulations Levothyroxine 0.025 mg/mL. [fecha de acceso: 29 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.mipedscompounds.org/sites/default/files/standard-formulations/Levothyroxine.pdf>

Boletín informativo CENADIM

Comité Editorial

Centro Nacional de Información de Medicamentos y Coordinación Internacional - CENADIM

Responsable del CENADIM

Q.F. Roselly Robles Hilario

Coordinador

Q.F. Karina Gutiérrez García

Equipo CENADIM

Q.F. Mayra Sánchez Muñoz
Bib. Mary Valle Segovia
Sra. Rosmeri Mori Cueva

Correo electrónico

cenadim@minsa.gob.pe

Página web

<https://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/>

Teléfono

01-631 4300

Dirección

Dirección General de Medicamentos,
Insumos y Drogas - DIGEMID
Av. Parque de las Leyendas N° 240
San Miguel, Lima - Perú



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe
DURG La • OPS/DMS

El Boletín Informativo CENADIM es una publicación trimestral de difusión libre en formato electrónico, elaborado por el Centro Nacional de Información de Medicamentos (CENADIM) y destinado a los profesionales de la salud con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos, cuyo contenido no representa la posición de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud del Perú.

* La REDCIMLAC no se responsabiliza por el contenido de esta publicación