

Hipersensibilidad a excipientes en pediatría.

Julia Arias Pérez¹. M^a Teresa Sobrevida Elfau¹. Lucía Ferrer Clavería¹. Luis Martínez Lostao².

1. Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (Zaragoza).
2. Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (Zaragoza).

Introducción:

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los excipientes son sustancias inertes, que por lo general carecen de actividad farmacológica. Estos se mezclan con el principio activo para añadirle propiedades como color, consistencia o sabor, o bien cualidades que faciliten su dosificación, entre otras (Tabla 1)¹.

Tipos de excipientes

Colorantes

Conservantes

Espesantes

Saborizadores

Componentes de recubrimiento externo

Componentes de parches transdérmicos

Reguladores del pH

Tintas

Tabla 1. Ejemplo de las propiedades aportadas por excipientes.

Ante pacientes con reacciones a múltiples fármacos, o pacientes que no presenten reacciones con las diferentes vías de administración disponibles para éste, deberemos sospechar de hipersensibilidad a excipientes. Aunque son raras han sido descritas, en la tabla 2 se exponen los excipientes que más se asocian a reacciones de hipersensibilidad (RHS)^{2,3,4}.



Excipientes más frecuentemente asociados a RHS

Macrogoles (PEG)

Polisorbatos (Tween)

Carboximetilcelulosa (CMC)

Propilenglicol

Povidona

Trometamol

Proteínas animales (leche, huevo, α -gal...)

Otros: manitol, Poloxámero 238, Aspartamo...

Tabla 2. Excipientes más frecuentemente asociados a RHS

La composición del fármaco, incluyendo los excipientes, está regulada por el Real Decreto 1345/2007, capítulo III “Etiquetado y Prospecto”, la Resolución de 24 de septiembre de 2021, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y una Directriz Europea “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”, SANTE-2017-11668, March 2018, que pretenden regular la información incluida en la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado del fármaco⁵.

A continuación, describimos dos casos clínicos de alergia a excipientes en niños:

Caso 1:

Niño de 8 años, con antecedente de alergia alimentaria a pescados y frutos secos por hipersensibilidad a LTP, valorado previamente en nuestra consulta. Actualmente, había sido derivado por haber presentado dos reacciones de hipersensibilidad con la administración de Apiretal®. La primera ocurrió en julio de 2022, a los 30 minutos de tomar una dosis, presentó un cuadro consistente en lesiones habonosas pruriginosas urticiformes, de distribución generalizada. El paciente fue valorado en un centro de salud, donde le administraron tratamiento con antihistamínico oral cediendo el cuadro a las 4-6 horas. La segunda reacción ocurrió en agosto de 2022, nuevamente a los 30 minutos de la administración de Apiretal® (paracetamol en jarabe), presentó un cuadro consistente en lesiones habonosas, pruriginosas, urticiformes, localizadas en miembros inferiores. En esta ocasión fue valorado en Urgencias hospitalarias donde le administraron antihistamínico oral cediendo el cuadro a las 4-6 horas nuevamente. Posteriormente a ambos episodios, había tolerado ibuprofeno.

Se inicia el estudio alergológico realizando las siguientes pruebas:

- Pruebas cutáneas con Paracetamol en prick e ID, que resultan negativas.
- Prueba de exposición oral controlada con Apiretal®: a los 20 minutos de la administración de 200 mg (dosis acumulada de 350mg), el paciente presentó cuadro

de prurito de gran intensidad y lesiones urticariformes, de distribución generalizada, con la presencia de placas confluyentes de gran tamaño. Se administran corticoide y antihistamínico vía oral. Tras la medicación se fue objetivando un empeoramiento clínico a nivel cutáneo asociando angioedema labial junto a un importante eritema conjuntival, por lo que se administró adrenalina 0,2 ml intramuscular con mejoría prácticamente completa del cuadro a los 15 minutos.

Ante una prueba de exposición oral positiva con Apiretal®, revisamos su composición y etiquetado. El prospecto de Apiretal® contiene la siguiente información:

- Composición de Apiretal®: El principio activo es paracetamol. Cada ml de solución contiene 100 mg de paracetamol. Los demás componentes son: polietilenglicol, glicerol (E-422), esencia de frambuesa, sacarina sódica (E-954), azorrubina (carmoisina) (E-122) y agua.
- **Apiretal contiene azorrubina (E-122).** Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina.

Dada la posibilidad de que la reacción se hubiera podido producir por hipersensibilidad a uno de los excipientes presentes en Apiretal® se completa el estudio alergológico con las siguientes pruebas:

- Pruebas cutáneas con Xumadol® (paracetamol granulado) en prick: Negativo.
- Pruebas cutáneas con polietilenglicol en prick e ID: Negativas.
- Prueba de exposición oral controlada con Xumadol® en dos días:
 - Primer día hasta 175 mg: Negativa.
 - Segundo día hasta 375 mg: Negativa.

Nos encontramos ante un paciente pediátrico en el que tras el estudio alergológico se ha comprobado la tolerancia a paracetamol, en este caso nos planteamos la posibilidad de que sea producido por alguno de los otros excipientes presentes en el Apiretal® por lo que comparamos la composición de Xumadol® y este.

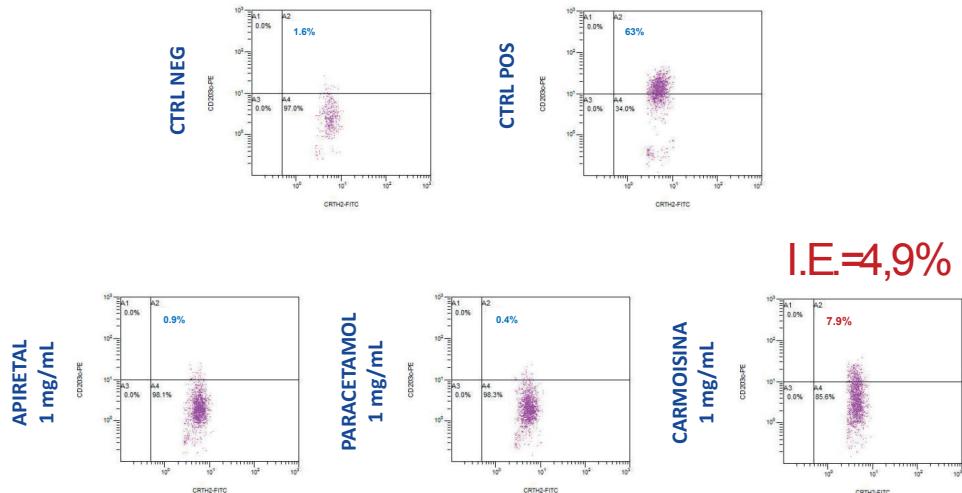
- Composición Xumadol® (granulado): Cada sobre contiene 1 g de paracetamol. Los demás componentes (excipientes) son: aspartamo (E-951), sacarina sódica, povidona, carbonato de sodio anhidro, bicarbonato de sodio, ácido cítrico anhidro, citrato monosódico anhidro y aroma de limón.
- Composición Apiretal®: Cada ml de solución contiene 100 mg de paracetamol. Los demás componentes son: polietilenglicol, glicerol (E-422), esencia de frambuesa, sacarina sódica (E-954), azorrubina (carmoisina) (E-122) y agua.

Tras todo el estudio nuestra principal sospecha es una posible hipersensibilidad al colorante azorrubina/carmoisina/E-122. Por lo que ampliamos el estudio realizando las siguientes pruebas complementarias:

- Pruebas cutáneas en prick-test con carmoisina: Negativas a múltiples concentraciones.



- Pruebas cutáneas en ID con carmoisina: No se realizan.
- Test de activación de basófilos (TAB) frente a carmoisina: Previamente a la realización del TAB en ambos pacientes y dado que no hay bibliografía previa en la que se describa la realización de un TAB frente a carmoisina, se lleva a cabo la optimización del TAB frente a este colorante empleando 5 controles sanos para determinar las concentraciones de carmoisina a emplear. Tras ensayar 5 concentraciones de carmoisina (8, 4, 2, 1 y 0,5 mg/ml), se escogieron las concentraciones de 1 y 0,5 mg/ml para llevar a cabo el TAB frente a dicho colorante.
- En el TAB realizado a este paciente (Fig. 1), se observa una correcta activación del control positivo del 63% y un control negativo correcto del 1,6%. Como se observa en la Fig. 1 tanto el porcentaje de activación como el índice de activación para la concentración de carmoisina de 1mg/ml es positivo. Los porcentajes de activación como los índices de activación para el resto de las concentraciones de carmoisina, Apiretal® y paracetamol son negativas.



Resultados Test de activación de basófilos:

Ctrl NEGATIVO (%)	Fármaco	Concentración	Basófilos activados (%)	Índice de activación
1,6	APIRETAL	1 mg/ml	0,9	0,56
Ctrl POSITIVO (%)	"	0,5 mg/ml	0,4	0,25
63,0	"	0,2 mg/ml	2,0	1,25
	CARMOISINA	1 mg/ml	7,9	4,94
	"	0,5 mg/ml	1,9	1,19
	"	0,2 mg/ml	0,9	0,56
	PARACETAMOL	1 mg/ml	0,4	0,25
	"	0,5 mg/ml	0,6	0,38
	"	0,2 mg/ml	1,3	0,81

Fig.1 Resultados del test de activación de basófilos.

Finalmente llegamos al diagnóstico de hipersensibilidad a excipiente azorrubina/carmoisina/E-122 en paciente con tolerancia demostrada a paracetamol. Se indica al paciente que no existe contraindicación en el uso de paracetamol en formas que no contengan el excipiente azorrubina/carmoisina/E-122 que desde ese momento deberá evitar de forma estricta.

Caso 2:

Niña de 11 años de edad con antecedentes de dermatitis atópica en la primera infancia, que es derivada a alergología ante sospecha de alergia a fármacos. En agosto de 2022, a los 15 minutos tras la toma de una dosis de Apiretal®, presentó eritema facial y generalizado, edema palpebral acompañado de prurito palmo-plantar, que precisó de valoración en urgencias de su centro de salud donde fue tratada con corticoide y antihistamínico oral, con resolución del cuadro a las 2-4 horas. Posteriormente, a finales de agosto de 2022, con la toma de Apirofeno® (ibuprofeno en jarabe) a los 15 minutos presentó nuevamente, eritema facial y generalizado, edema palpebral y prurito palmo-plantar. En esta ocasión no acudieron a ningún centro sanitario. Posteriormente a ambos cuadros había tolerado metamizol.

Se inicia el estudio alergológico realizando las siguientes pruebas:

- Prick Apiretal®: Negativo.
- Pruebas cutáneas con Paracetamol en prick e ID: Negativas.
- Prueba de exposición oral controlada con Apiretal®: a los 15 minutos de una dosis acumulada de 360 mg presenta lesiones habonosas pruriginosas de distribución generalizada, sin otra clínica acompañante por lo que se administra corticoide y antihistamínico oral, cediendo el cuadro a la hora.

Nuevamente ante una prueba de exposición oral controlada positiva con Apiretal®, revisamos su composición y etiquetado. El prospecto de Apiretal® contiene la siguiente información:

- Composición de Apiretal®: El principio activo es paracetamol. Cada ml de solución contiene 100 mg de paracetamol. Los demás componentes son: **polietilenglicol**, glicerol (E-422), esencia de frambuesa, sacarina sódica (E-954), **azorrubina** (carmoisina) (E-122) y agua.
- **Apiretal contiene azorrubina (E-122).** Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina.

Dada la sospecha de que la RHS se haya podido producir por hipersensibilidad a uno de los excipientes presentes en Apiretal® se completa el estudio alergológico con las siguientes pruebas:

- Pruebas cutáneas con Xumadol® (paracetamol granulado) en prick: Negativas.
- Pruebas cutáneas con polietilenglicol en prick e ID: Negativas.
- Prueba de exposición oral controlada con Xumadol®: Negativa.
- Prueba de exposición oral controlada con ibuprofeno (granulado): Negativa.



Nos encontramos ante un paciente pediátrico que en el estudio alergológico se ha comprobado la tolerancia a paracetamol e ibuprofeno, en este caso nos planteamos la posibilidad de que sea producido por alguno de los otros excipientes presentes en el Apiretal® y Apirofeno® por lo que comparamos sus composiciones:

- Composición Apiretal®: Cada ml de solución contiene 100 mg de paracetamol. Los demás componentes son: polietilenglicol, glicerol (E-422), esencia de framboesa, sacarina sódica (E-954), azorrubina (carmoisina) (E-122) y agua.
- Composición Apirofeno®: Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de ibuprofeno como principio activo. Los demás componentes (excipientes) son: benzoato de sodio (E-211), ácido cítrico anhidro, citrato de sodio (E-331), sacarina de sodio, cloruro de sodio, hipromelosa, goma xantana, maltitol líquido (E-965), taumatinia (E-957), aroma de fresa, azorrubina (E-122), glicerol (E-422) y agua purificada.

Tras todo el estudio alergológico nuestra principal sospecha es una posible hiper-sensibilidad al colorante azorrubina/carmoisina/E-122 presente en ambos fármacos. Por lo que ampliamos el estudio realizando las siguientes pruebas complementarias:

- Pruebas cutáneas en prick-test con carmoisina: Negativas a múltiples concentraciones.
- Pruebas cutáneas en ID con carmoisina: No se realizan.
- Test de activación de basófilos (Fig 2): Se observa un correcto control negativo del 1,2%, sin embargo, no se observa una activación correcta del control positivo siendo esta solo del 2,4%. Dada la incorrecta activación del control positivo, tanto los porcentajes de activación de basófilos y los índices de activación no son valorables y la prueba no es concluyente.

Resultados Test de activación de basófilos:

Ctrol NEGATIVO (%)	Fármaco	Concentración	Basófilos activados (%)	Índice de activación
1,2	APIRETAL	1 mg/ml	0,2	NO VALORABLE
Ctrol POSITIVO (%)	"	0,5 mg/ml	0,7	NO VALORABLE
2,4	"	0,2 mg/ml	1,0	NO VALORABLE
	CARMOISINA	1 mg/ml	0,2	NO VALORABLE
	"	0,5 mg/ml	0,0	NO VALORABLE
	"	0,2 mg/ml	0,4	NO VALORABLE
	PARACETAMOL	1 mg/ml	0,3	NO VALORABLE
	"	0,5 mg/ml	0,6	NO VALORABLE
	"	0,2 Mg/ml	0,3	NO VALORABLE

Fig. 2. Resultados del test de activación de basófilos

En esta paciente se descarta la posibilidad de hipersensibilidad a paracetamol y a ibuprofeno, pese a no tener pruebas positivas se sospecha de una probable hipersensibilidad a excipiente azorrubina/carmoisina/E-122 dada una historia clínica altamente compatible. Se indica a la paciente que no existe contraindicación en el uso de paracetamol e ibuprofeno en formas que no contengan el excipiente azorrubina/carmoisina/E-122 que desde ese momento deberá evitar de forma estricta.

Discusión:

La azorrubina/carmoisina/E-122 es un colorante sintético derivado del naftaleno, que pertenece al grupo de colorantes azoicos. Se presenta como polvo de color rojo-marrón (Fig 3). Se trata de un colorante usado frecuentemente en alimentos como bebidas, helados, pastelería, golosinas, aunque también en productos sanitarios como enjuagues bucales y fármacos como el paracetamol y el ibuprofeno, confiriendo el color rojo-marronáceo característico (Fig. 4)^{6,7}. La podemos encontrar en estos productos con múltiples nombres, algunos de los más usados se exponen en la Tabla 3⁸.



Fig. 3. Colorante carmoisina/azorrubina/E-122.



Fig. 4. Ejemplos de productos que contienen carmoisina.

Sinónimos

Acid red 2C

E122

Azo rubin S, disodium salt

Azorubine

Carmoisine

disodium 4-hydroxy-2-((4-sulfonato-1-naphthyl)diaz恒) naphthalene-1-sulfonate

Tabla 3: Nomenclatura más frecuente de la carmoisina.

Se han realizado múltiples estudios como los realizados por LE Arnold et al⁹, A Connolly et al¹⁰ y KS Rowe¹¹, donde se observan alteraciones del comportamiento con el consumo crónico de carmoisina siendo descrita irritabilidad, hiperactividad y alteraciones del sueño en niños. Además, se ha observado en ratas, como se muestra en el estudio de KA Amin et al¹², alteraciones en parámetros renales y hepáticos tras la exposición crónica a carmoisina tanto a bajas como altas dosis.



Respecto a reacciones de hipersensibilidad por este colorante la literatura es escasa. Encontramos un caso expuesto por GM Panachiyl¹³, donde un niño de 5 años presenta un exantema fijo medicamentoso tras la toma de paracetamol en jarabe que contenía carmoisina. En este caso se realiza una prueba epicutánea con el jarabe resultado positiva y posteriormente una prueba de exposición controlada a paracetamol que es bien tolerado por el paciente.

Conclusiones:

Los excipientes son sustancias inertes modificadores de las propiedades de los fármacos.

Debemos tenerlos en cuenta al realizar un estudio de alergia a fármacos, principalmente en caso de reacciones de hipersensibilidad a múltiples fármacos y/o pacientes que no presenten reacciones con las diferentes vías de administración disponibles para el fármaco.

Bibliografía

1. Excipientes de medicamentos. AEMPS. En: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/etiquetado-y-prospectos/excipientes-de-medicamentos/?lang=ca>
2. Bruusgaard-Mouritsen M.A. et al. Anaphylaxis to Excipients in Current Clinical Practice: Evaluation and Management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022 May ; 42(2): 239–267.
3. Albanell-Fernández M. et al. Hipersensibilidad a excipientes contenidos en medicamentos y vacunas: revisión de la literatura. *Rev Ofil-Ilaphar.* 2022. En: <https://www.ilaphar.org/hipersensibilidad-a-excipientes-contenidos-en-medicamentos-y-vacunas-revision-de-la-literatura/>
4. Venturini Díaz M. et al. New Challenges in Drug Allergy: the Resurgence of Excipients. *Curr Treat Options Allergy* (2021) 8:273-291
5. BOE núm. 253, de 22 de octubre de 2021, páginas 128761-128765
6. Azorrubina. Aditivos alimentarios. En: https://www.aditivos-alimentarios.com/2016/01/E122.html#google_vignette
7. Azorrubina, carmoisina. Organización de consumidores y usuarios. En: <https://www.ocu.org/alimentacion/seguridad-alimentaria/calculadora/aditivos/122>
8. Carmoisine compound. Pubchem. En: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19118#section=MeSH-Entry-Terms>
9. L. Eugene Arnold, Nicholas Lofthouse, Elizabeth Hurt. Artificial Food Colors and Attention-Deficit/Hyperactivity Symptoms: Conclusions to Dye for. *Neurotherapeutics.* 2012 Jul; 9(3): 599–609. doi: 10.1007/s13311-012-0133-x
10. A Connolly, A Hearty, A Nugent, A McKevitt, E Boylan, A Flynn, M J Gibney. Pattern of intake of food additives associated with hyperactivity in Irish children and teenagers. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2010 Apr;27(4):447-56. doi: 10.1080/19440040903470718.
11. K S Rowe. Synthetic food colourings and ‘hyperactivity’: a double-blind crossover study. *Aust Paediatr J.* 1988 Apr;24(2):143-7. doi: 10.1111/j.1440-1754.1988.tb00307.x.
12. K A Amin, H Abdel Hameid, A H Abd Elsttar. Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats. *Food Chem Toxicol.* 2010 Oct;48(10):2994-9. doi: 10.1016/j.fct.2010.07.039.
13. George Mathew Panachiyl, Tirin Babu, Juny Sebastian, Narayappa Doddaiyah. A pediatric case report of fixed drug eruption related to carmoisine colorant present in paracetamol syrup. *Indian J Pharmacol.* 2019 Jul-Aug;51(4):279-281. doi: 10.4103/ijp.IJP_29_19.