

Reacciones de hipersensibilidad causadas por excipientes.

María Luisa Caballero, PharmD, PhD.

Departamento de Alergia, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid.

Resumen

La Real Academia Española define excipiente como “sustancia inerte que se mezcla con los medicamentos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su dosificación y uso”. ¡En Alergología NO!

Desde el punto de vista alergológico, hay que considerar a los excipientes como potenciales causantes de reacciones de hipersensibilidad y pueden ser alérgenos ocultos cuando no están correctamente declarados en la información de composición del medicamento. Además, hay que destacar que algunos excipientes farmacéuticos son alimentos o sustancias derivadas de alimentos, como la caseína, la lactosa y la lisozima, que han sido informados como responsables de reacciones inmediatas, lo que podría constituir una amenaza para los pacientes con alergia alimentaria.

La relevancia de los excipientes radica en el número y gravedad de casos de reacciones de hipersensibilidad, tanto inmediata como retardada, que han sido reportados. Entre las moléculas más relevantes, por la gravedad de las reacciones informadas, debe prestarse especial atención a carboximetilcelulosa, gelatina, polietilenglicol y otros derivados de óxido de etileno, y povidona, todos ellos implicados en reacciones de hipersensibilidad inmediata; y al propilenglicol, el excipiente más implicado en las reacciones de hipersensibilidad retardada.

El importante número de casos descritos en la bibliografía refuerza la necesidad de que se declaren todos los ingredientes de la formulación de un medicamento, de un cosmético o de un alimento. La información de todos los agentes potencialmente involucrados en cada reacción de hipersensibilidad, facilitará el diagnóstico y la implementación de estrategias de evitación, para prevenir futuras reacciones en pacientes sensibilizados.

Palabras clave: Alergia. Excipiente. Excipientes farmacéuticos. Reacción de hipersensibilidad inmediata a medicamentos.

Introducción

La Real Academia Española (RAE) define excipiente como “sustancia *inerte* que se mezcla con los medicamentos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su dosificación y uso”. **¡En Alergología NO!**

Los excipientes son necesarios como soporte a los principios activos y por tanto se encuentran en la formulación de casi todos los medicamentos y vacunas, contribuyendo a la estabilidad, conservación, farmacocinética, biodisponibilidad, apariencia y aceptabilidad por parte de los pacientes, entre otras funciones. Sin embargo, desde el punto de vista alergológico, hay que considerar a los excipientes como potenciales causantes de reacciones de hipersensibilidad y pueden ser alérgenos ocultos cuando no están correctamente declarados en la información de composición del medicamento¹.

Además, hay que destacar que algunos excipientes farmacéuticos son alimentos o sustancias derivadas de alimentos, como la caseína, la lactosa y la lisozima, que han sido informados como responsables de reacciones inmediatas, lo que podría constituir una amenaza para los pacientes con alergia alimentaria^{2,3}.

Relevancia de los excipientes en las reacciones de hipersensibilidad

Desde el punto de vista alergológico, hay que tener muy en cuenta a los excipientes en base a dos aspectos:

1. Las implicaciones en la seguridad del paciente en la práctica clínica.
2. El número y gravedad de reacciones de hipersensibilidad reportadas.

1. Implicaciones de los excipientes en la seguridad del paciente en la práctica clínica

Un ejemplo para ilustrar este punto es un caso fatal de anafilaxia ocasionado por una prueba de provocación con amoxicilina-ácido clavulánico, después de un resultado negativo previo⁴. Los autores inicialmente atribuyeron la anafilaxia a una resensibilización al ácido clavulánico, sin embargo, en un artículo de respuesta⁵, Li et al expusieron la posibilidad de la participación de los excipientes en la reacción, sugiriendo que las formulaciones utilizadas en las dos pruebas fueran diferentes. Y así fue, efectivamente, después de comparar la lista de excipientes de las dos preparaciones, la preparación utilizada para la segunda provocación contenía tres excipientes diferentes, uno de ellos fue manitol, que ha sido informado como culpable de varios casos de anafilaxia⁶⁻⁸. Este hecho expresa la importancia de hacer un historial completo de alergia teniendo en cuenta todos los excipientes que puedan estar presentes en la formulación del medicamento con el que se ha producido la reacción.

2. Número y gravedad de reacciones de hipersensibilidad reportadas causadas por excipientes

El segundo aspecto que demuestra la relevancia de los excipientes es el número y gravedad de casos de reacciones de hipersensibilidad, tanto inmediatas como retar-

dadas, que han sido reportados y que, recientemente, se han recogido en dos revisiones bibliográficas^{9,10}. Entre las moléculas más relevantes por la gravedad de las reacciones informadas, debe prestarse especial atención a la carboximetilcelulosa, la gelatina, el polietilenglicol (PEG), también conocido como macrogol, y sus derivados, como los PEG-sorbitanos (polisorbatos), los PEG-aceite de ricino (Cremophor) y los copolímeros de PEG-propilenglicol (poloxámeros), y la povidona, todos ellos implicados en reacciones de hipersensibilidad inmediata⁹; y el propilenglicol, el excipiente más implicado en las reacciones de hipersensibilidad retardada¹⁰. En las Tablas 1 y 2 se recogen ejemplos de excipientes involucrados en casos de reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, respectivamente, encontrados tras una revisión de la literatura sobre la alergia a los excipientes farmacéuticos. La revisión se llevó a cabo utilizando el motor de búsqueda electrónico PubMed/MEDLINE con el fin de identificar estudios potencialmente relevantes publicados en revistas revisadas por pares. Los casos se ordenaron alfabéticamente por tipo de medicamento con el fin de obtener una lista de los excipientes más frecuentemente implicados en las reacciones registradas con cada grupo de medicamentos. De esta forma, en la práctica clínica, al estar valorando el caso de un paciente que está describiendo una reacción con un medicamento, se podría hacer una revisión rápida de los excipientes más comúnmente involucrados en reacciones previamente descritas con dicho tipo de medicamento.

Muy importante también es conocer los excipientes que han sido responsables de reacciones con medicamentos y productos no relacionados, como alimentos y cosméticos (Tablas 3 y 4). En relación a los cosméticos, hay que tener en cuenta su definición. La Comisión Europea (CE), en su Reglamento (CE) N° 1223/2009 sobre productos cosméticos, define “producto cosmético” como cualquier sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes externas del cuerpo humano (epidermis, sistema capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas de la cavidad bucal con vistas exclusiva o principalmente a limpiarlos, perfumarlos, cambiar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales¹¹. En base a esta definición, cualquier producto de cuidado personal puede también ser susceptible de contener excipientes responsables de reacciones de hipersensibilidad, por lo que es necesario que los pacientes sensibilizados conozcan la composición antes de su utilización.

En resumen, antes de la indicación o administración de un medicamento, vacuna o previo a una cirugía, es necesario tener en cuenta todos los excipientes que pueden estar presentes. Explorar alergias previas, incluyendo episodios no solo con medicamentos sino con alimentos y cosméticos, podría evitar reacciones repentinas.

El problema de los sinónimos. PubChem, herramienta imprescindible en la práctica clínica

Es un hecho que cualquier entidad química se puede encontrar con diferentes nombres en la información de ingredientes de los productos. Esto tiene especial relevancia cuando se trata de aquellas moléculas que actúan como excipientes contenidos en la formulación de medicamentos y cosméticos, o que actúan como aditivos alimentarios¹².

Por poner dos ejemplos, la carboximetilcelulosa se puede encontrar en la información de ingredientes del producto bajo los nombres de carmelosa, croscarmelosa, collo-resina, carboximetil éter de celulosa o tilosa, entre otros. En segundo lugar, el aspartamo, que además de ser excipiente en productos farmacéuticos, se encuentra en refrescos dietéticos, bebidas de frutas, yogures y chicles. El aspartame o aspartamo también puede aparecer en la ficha técnica como éster metílico de L-aspartamo-L-fenilalanina o L-alfa-aspartil-L-fenilalanina metil éster, también como E951, Canderel o Nutrasweet, entre otros. Este hecho tiene repercusión directa en la seguridad del paciente, por lo que hay que llamar la atención a la necesidad de unificar la nomenclatura de los excipientes y aditivos de forma que aparezcan siempre con el mismo nombre en todos los preparados que los contengan, para prevenir futuras reacciones en pacientes sensibilizados¹².

Desde el punto de vista alergológico, la información sobre los sinónimos con los que se puede encontrar un excipiente o aditivo es relevante para asegurar su identificación. Esto es de vital importancia para los pacientes sensibilizados. Un paciente sensibilizado a una determinada molécula debe ser capaz de reconocer su presencia en la composición de cualquier medicamento, cosmético o alimento para evitarla y minimizar el riesgo de reacción. Asimismo, un clínico también debe poder identificarla claramente para elegir de forma segura una alternativa terapéutica para el paciente que no contenga dicha molécula¹².

Para afrontar este hecho y minimizar el riesgo que supone en la práctica clínica se puede recurrir a PubChem¹³, un recurso imprescindible para asegurar la identidad de una molécula o en nuestro caso, un excipiente.

PubChem es una base de datos de moléculas, operada y mantenida por el National Center for Biotechnology Information (NCBI), parte de la National Library of Medicine, parte a su vez de los National Institutes of Health estadounidenses. Mediante PubChem, se puede obtener una descripción detallada de cada molécula, nomenclatura, peso molecular, estructura química, etc. Además, PubChem vincula sus registros a artículos de PubMed indexados con el Medical Subject Heading (MeSH), por lo que se puede obtener la literatura biomédica relacionada con cualquier registro de PubChem¹⁴.

Volviendo al ejemplo de la carboximetilcelulosa, responsable de reacciones graves descritas con corticoides, al acceder a PubChem se puede observar el número de sinónimos por el que se puede encontrar dicha molécula en el etiquetado de las preparaciones (Figuras 1-3). Mediante esta herramienta, por tanto, se puede verificar la identidad de los excipientes contenidos en medicamentos, vacunas y cosméticos, con el fin de evitar futuras reacciones de hipersensibilidad.

Tipos de reacciones causadas por excipientes

Los excipientes se han visto implicados en reacciones de hipersensibilidad tanto inmediatas como retardadas. Así, se han descrito reacciones inmediatas mediadas por IgE causadas por carboximetilcelulosa, gelatina y PEG y sus derivados; no mediadas por IgE con Cremophor, predominantemente implicado en anafilaxia por medicamentos

quimioterápicos; y reacciones IgG mediadas y activación del sistema de complemento por la PEGilación de fármacos, proceso de unión o fusión de cadenas de polímeros de PEG a moléculas terapéuticas. Por otro lado, el propilenglicol es el excipiente más frecuentemente reportado en reacciones retardadas. A continuación se describen brevemente los excipientes más frecuentemente involucrados en las reacciones reportadas en la literatura:

En reacciones inmediatas:

Carboximetilcelulosa

La carboximetilcelulosa es un polímero hidrosoluble semisintético derivado de la celulosa, utilizado como agente estabilizador y espesante en alimentos y productos farmacéuticos. Se han descrito reacciones de anafilaxia principalmente con suspensiones de sulfato de bario utilizadas como medio de contraste y en la administración de corticosteroides (Figura 4).

Gelatina

La gelatina es una proteína producida por hidrólisis parcial del colágeno de mamíferos y peces. Está presente como excipiente en una amplia variedad de medicamentos, vacunas, cosméticos y alimentos, pero también puede ser el ingrediente activo en algunos medicamentos como los geles hemostáticos y los expansores de plasma. Se han descrito reacciones de anafilaxia perioperatoria con el uso tópico de productos hemostáticos a base de gelatina y con vacunas, en las que actúa como estabilizante (Figura 5). Para minimizar el riesgo de reacción se recomienda explorar antecedentes de alergia a la gelatina no sólo en medicamentos y vacunas sino también en alimentos (ej. carnes, conservas con gelatina como áspic y caramelos gelatinosos), como parte de la evaluación preoperatoria o previo a la administración de una vacuna.

Polietilenglicol y otros derivados de óxido de etileno

Los PEGs, también llamados macrogol, se acompañan de un valor numérico. En la industria cosmética, el número se refiere al número promedio de unidades de óxido de etileno en cada molécula, mientras que en el sector farmacéutico, el número expresa el valor de peso molecular promedio redondeado¹⁵. Los PEGs actúan como ingrediente activo en los laxantes utilizados para la preparación intestinal en la colonoscopia y se usan como excipiente en un importante número de medicamentos y cosméticos (Figura 6). Dada su amplia presencia y poniendo el foco en la seguridad de los pacientes sensibilizados, hay que destacar la existencia de otros grupos de moléculas cuya derivación química utiliza óxido de etileno que pueden estar relacionados por reactividad cruzada. Entre ellos se incluyen los PEG-sorbitanos (polisorbatos), PEG-aceite de ricino (Cremophor), los copolímeros de PEG-propilenglicol (poloxámeros) y los PEG-lauretos^{1,15}. Estas moléculas han sido implicadas en reacciones graves de hipersensibilidad descritas con productos no relacionados (Figura 7), por lo que los pacientes sensibilizados a los derivados del óxido de etileno deben asegurarse de que estos excipientes no se encuentren en ningún producto que vayan a utilizar.

En reacciones retardadas:

Propilenglicol

El propilenglicol es el excipiente más comúnmente informado en reacciones retardadas, por lo que en 2018 se le otorgó el dudoso honor de ser nombrado “Alérgeno del año” por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto¹⁶. Es una molécula estructuralmente distinta y no relacionada con el PEG, a pesar de tener un nombre similar. El propilenglicol está ampliamente presente en cosméticos, medicamentos y alimentos, por lo que ha sido implicado en reacciones descritas con productos no relacionados (Figura 8).

Reacciones por excipientes no declarados en la información del medicamento

Dos ejemplos de reacciones producidas por una información incompleta sobre la composición del medicamento:

Cremophor

Caso clínico: Dos episodios de anafilaxia causados por cremophor contenido en medicamentos no relacionados¹⁷.

El paciente sufrió una reacción de anafilaxia después de quimioterapia con paclitaxel (Taxol). Posteriormente, se cambió el tratamiento a un etopósido y el paciente experimentó tos, malestar en el pecho, disnea y sudoración. Dos semanas más tarde, el paciente tuvo otro episodio de anafilaxia con un suplemento multivitamínico. Tras la petición de la lista de componentes a los fabricantes de los dos medicamentos, el cremophor se identificó como el excipiente común del Taxol y de la solución multivitamínica. Por otro lado, el etopósido contenía polisorbato. Las pruebas cutáneas con cremophor y polisorbato fueron positivas, lo que sugiere una potencial reactividad cruzada entre estos polímeros estructuralmente relacionados derivados del óxido de etileno¹⁵.

Caseína

Caso clínico: Reacción sistémica en un niño alérgico a leche de vaca, causada por caseína contenida en un suplemento de hierro¹⁸.

Un niño alérgico a leche de vaca sufrió una reacción sistémica tras la ingesta de la primera dosis de un proteinsuccinilato férrico (Ferplex 40), un preparado basado en un complejo ferro-proteico en el que el hierro va unido a proteínas succiniladas de la leche. La fuente de proteína no estaba especificada en la información del medicamento. Tras la solicitud de la composición exacta al fabricante del producto, se confirmó que contenía caseína (575 mg/vial). El estudio mediante IgE-immunoblotting mostró una fuerte señal de detección de IgE específica tanto con el preparado Ferplex, como con un extracto de caseína.

Excipientes de declaración obligatoria

Los dos casos descritos en la sección anterior, son ejemplo de reacciones evitables y refuerzan la necesidad de que se declaren todos los ingredientes de la formulación de un medicamento, de un cosmético o de un alimento. La información de todos los agentes potencialmente involucrados en cada reacción de hipersensibilidad, facilitará el diagnóstico y la implementación de estrategias de evitación, para prevenir futuras reacciones en pacientes sensibilizados.

Resulta sorprendente que ni el cremophor ni la caseína, responsables de las reacciones descritas, figuren en el Anexo a la directriz de la Comisión Europea sobre ‘Excipientes en el etiquetado y prospecto de los medicamentos para uso humano’ (SANTE-2017-11.668)¹⁹. Como se puede observar al acceder a este documento, un importante número de excipientes reportados previamente como responsables de reacciones de hipersensibilidad graves^{1,9,10} no están incluidos, y algunos de los excipientes incluidos requieren la actualización de su información alergológica. Entre los excipientes que actualmente no se encuentran recogidos están carboximetilcelulosa, gelatina, lactosa, lisozima, polietilenglicol y sus derivados, povidona o trometamol. Entre los excipientes incluidos que requieren actualizar su información alergológica se encuentran aspartame, lactosa, manitol o propilenglicol²⁰.

La actualización de la información alergológica de los excipientes contenidos en la formulación de medicamentos y cosméticos es esencial para prevenir futuras reacciones en pacientes sensibilizados ocasionadas por alérgenos ocultos cuando no están correctamente declarados en la composición del fármaco. En consecuencia, la falta de información sobre la alergenidad de los excipientes y las posibles reacciones graves que podría producirse representan un riesgo para los pacientes sensibilizados. Por el contrario, una completa información alergológica actualizada periódicamente permite conducir a una correcta selección del medicamento para aumentar su seguridad.

Conclusiones

- La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad debido a excipientes, refuerza la necesidad de que se declaren todos los ingredientes de la formulación de un medicamento.
- Es necesario que al menos en la industria farmacéutica y alimentaria se llegue a un consenso para que un compuesto químico que actúa como excipiente o aditivo aparezca con el mismo nombre en todos los productos que lo contengan, para asegurar su identificación y prevenir reacciones en pacientes sensibilizados.
- La información de todos los agentes potencialmente involucrados en cada reacción, facilitará el diagnóstico y la implementación de estrategias de evitación, para prevenir futuras reacciones en pacientes sensibilizados.
- Antes de la indicación o administración de un medicamento, vacuna o de una cirugía, es necesario tener en cuenta todos los excipientes que pueden estar presentes. Explorar alergias previas, incluyendo episodios no solo con medicamentos sino con alimentos y cosméticos, podría evitar reacciones repentinas.



Bibliografía

1. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA Jr. Hidden Dangers: Recognizing Excipients as Potential Causes of Drug and Vaccine Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;2968-2982.
2. Audicana Berasategui MT, Barasona Villarejo MJ, Corominas Sánchez M, De Barrio Fernández M, García Avilés MC, García Robaina JC, et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:496-506.
3. Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1509-18.
4. Sompornrattanaphan M, Wongs C, Kreetapirom P, Taweechue AJ, Theankeaw O, Thongngarm T. Fatal anaphylaxis from a second amoxicillin/clavulanic acid provocation after a prior negative provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:752-754.
5. Li PH, Yeung HHF, Lau CS, Au EYL. Excipient allergy and importance of complete allergy histories. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:2122-2123.
6. Hegde VL, Venkatesh YP. Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1602-9.
7. Calogiuri GF, Muratore L, Nettis E, Casto AM, Di Leo E, Vacca A. Immediate-type hypersensitivity reaction to Mannitol as drug excipient (E421): a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47:99-102.
8. Jain SS, Green S, Rose M. Anaphylaxis following intravenous paracetamol: the problem is the solution. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43:779-81.
9. Caballero ML, Quirce S. Immediate Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: A Literature Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:86-100.
10. Caballero ML, Quirce S. Delayed Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: A Literature Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:400-408.
11. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02009R1223-20190813>.
12. Caballero ML, Quirce S. Highlighting the need for each excipient to appear under a unique name in all products that contain it to guarantee its identification. *J Investig Allergol Clin Immunol. Practitioner's Corner Vol 34 [4], 2024. DOI 10.18176/jiaci.0976.*
13. National Library of Medicine. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
14. Kim S, Thiessen PA, Cheng T, Yu B, Shoemaker BA, Wang J, et al. Literature information in PubChem: associations between PubChem records and scientific articles. *J Cheminform.* 2016;8:32.
15. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:907-922.
16. McGowan MA, Scheman A, Jacob SE. Propylene Glycol in Contact Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatitis.* 2018;29:6-12.
17. Kim YN, Kim JY, Kim JW, Kim JH, Kim HI, Yune S, et al. The Hidden Culprit: A Case of Repeated Anaphylaxis to Cremophor. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:174-7.
18. Larramendi CH, Marco FM, García-Abujeta JL, Mateo M, de la Vega A, Sempere JM. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:230-3.
19. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en-1.pdf
20. Caballero ML, Quirce S. Allergological reappraisal of the Annex to the European Commission guideline on excipients (SANTE-2017-11,668). *Allergy.* 2023 Oct 10. doi: 10.1111/all.15913.

Tabla 1. Excipientes involucrados en reacciones de hipersensibilidad inmediata notificadas con diferentes tipos de medicamentos.

Type of Medication		Excipient					
Analgesics	Mannitol [9]	PVP [11]					
Antibiotics	Macrogol 6000 [14]	PEGs + PS80 [15]					
Chemotherapeutics	Cremophor [16]	PS80 [17]					
Contrast media	CMC [18,19]	Carrageenan [20]	Macrogol 4000 [21]	PVP [22]	Trometamol [23]		
Corticosteroids	CMC [27-37]	HG [38]	Lactose [25,39-41]	Macrogols 3350 [42-45]; 4000 [46]	PS80 [47]	PVP [48,49]	PG [50,51]
Dyspepsia medications	Macrogol 6000 [52]	Mannitol [10]					
ESAs	PS80 [53]						
Insulin	Metacresol [55]	Protamine [57-59]	Zinc [60,61]	Protamine + zinc [62]			
Laxatives	Macrogols 3350 [63,64]; 4000 [65,66]						
LTRAs	Aspartame [67]						
Mineral supplements	Casein [68]	Macrogol 6000 [14,69]					
Monoclonal antibodies	PS20 [70,71]	PS80 [73]	PS20 + PS80 [74]				
Nasal decongestants	Lysozyme [75]						
NSAIDs	Macrogols 4000 and 6000 [76]	Yellow dyes [77]					
Ophthalmic products	BAC [79]	CMC [80]	PVP [81]				
Parenteral medications	BnOH [83-85]						
Perioperative settings	Gelatin [88-93]	HPMC [94]	Mannitol [95]	PEG/analogues (HES, POEPOPG, PS80) [72,96]	PVP [97,98]		
Radiopharmaceuticals	Poloxamer 238 [100]						
Topical medications	PEG/analogues (Laureth-9) [101]	PVP [102,103]					
Throat lozenges	Lysozyme [104]						
Ultrasound gels	PEG [105]						
Vaccines	Aluminum [107]	Gelatin [108,110]	PS80 [111]				

Abbreviations: BAC, benzalkonium chloride; BnOH, benzyl alcohol; CMC, carboxymethylcellulose; ESAs, erythropoiesis-stimulating agents; HES, hydroxyethyl starch; HG, hexylene glycol; HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; LTRAs, leukotriene receptor antagonists; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PEG, polyethylene glycol/macrogol; PG, propylene glycol; POEPOPG, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) glycol; PS20, polysorbate 20; PS80, polysorbate 80; PVP, povidone.



Tabla 2. Excipientes involucrados en reacciones de hipersensibilidad retardada notificadas con diferentes tipos de medicamentos.

Type of Medication	Excipient							
AEDs	CMC [3]							
Antihistamines	PG [5,6]							
Anxiolytics	PG [7]							
Corticosteroids	BAC [8]	CMC [3]						
Insulin	Metacresol [10,11]	Zinc [12]						
Local anesthetics	SMB [13,14]							
Lubricants	PG [15]							
Mineral supplements	Sunset Yellow FCF [16]							
NSAIDs	Colloidal silica [17]							
Ophthalmic products	BAC [18,19]	Thimerosal [20-23]						
Parenteral medications	BnOH [24]							
Topical medications	Ascorbyl tetraisopalmitate [25]	BnOH [26]	Cetostearyl alcohol [27]	Chlorocresol [28]	DSS [29]	EDTA [30]	1,2,6-Hexanetriol [31]	
	Isopropyl palmitate [26]	Parabens [32]	PEG [35-38]	Propyl gallate [39]	PG [28,40]	SMB [41]	Sodium sulfite [42]	SSO [44]
Ultrasound gels	Imidazolidinyl urea [45]	MDBGN [46,47]	PG [48-50]					
Vaccines	Formaldehyde [51]							
Wound dressings	CMC [3]	Colophonium [52]						

Abbreviations: AEDs, antiepileptic drugs; BAC, benzalkonium chloride; BnOH, benzyl alcohol; CMC, carboxymethylcellulose; DSS, dioctyl sodium sulfosuccinate; MDG, methylidibromo glutaronitrile; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PEG, polyethylene glycol; PG, propylene glycol; SMB, sodium metabisulfite; SSO, sorbitan sesquioleate.

Tabla 3. Excipientes involucrados en reacciones de hipersensibilidad inmediata notificadas con productos no relacionados.

Type of product	Excipients
Analgesic and sweetener	Mannitol [9]
Antibiotic, mineral supplement, and throat lozenge	Macrogol 6000 [14]
Antibiotics, NSAIDs, and cosmetics	PEGs + PS80 [15]
Chemotherapeutics and vitamins	Cremophor [16]
Contrast media and corticosteroids	CMC [19]
Dyspepsia medication, topical corticosteroids, and antibiotic	Macrogol 6000 [52]
Laxative, sunscreen cream, and toothpaste	Macrogol 3350 [63]
NSAIDs, analgesic, bath soap, and shaving cream	Macrogols 4000 and 6000 [76]
Ophthalmic product and corticosteroids	CMC [80]
Perioperative settings and aspic	Gelatin [88]
Perioperative settings, vaccines, and beef meat	Gelatin [91]
Perioperative settings, dairy products, and meat species	Gelatin (α -gal) [95]
Perioperative settings, shampoo, and plasma expander	PEG/analogues (HES, POEPOP, PS80) [72]
Perioperative settings, antiepileptic, antiplatelet agents, and wound dressing	PEGs/analogues (PS80) [96]
Topical medication, antihistamine, soap, moisturizing creams, and toothpaste	PEG/analogues (Laureth-9) [101]
Topical medication and hair care products	PVP [103]
Throat lozenges, cured cheese, and raw egg	Lysozyme [104]
Vaccines and colchicine	Aluminum [107]
Vaccines and gelatin	Gelatin [108]
Vaccines and gelatinous candies	Gelatin [109]

Abbreviations: CMC, carboxymethylcellulose; HES, hydroxyethyl starch; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PEG, polyethylene glycol/macrogol; POEPOP, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) glycol; PS80, polysorbate 80; PVP, povidone.

J Invest Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30(2): 86-100
doi: 10.18176/jiaci.0476

© 2020 Esmon Publicidad

Tabla 4. Excipientes involucrados en reacciones de hipersensibilidad retardada notificadas con productos no relacionados.

Type of Product	Excipient
Antiepileptic drugs, analgesics, and NSAID	Carboxymethyl-cellulose [3]
Antihistamines and topical corticosteroids	Propylene glycol [5,6]
Anxiolytic and lubricant	Propylene glycol [7]
Corticosteroids and NSAIDs	Carboxymethyl-cellulose [3]
Lubricant, stretch marks cream, corticosteroid creams, and salad dressings	Propylene glycol [15]
Lubricant and corticosteroid cream	Propylene glycol [15]
Topical medication and deodorant	Parabens [32]
Ultrasound gels and sunscreen lotion	Imidazolidinyl urea [45]
Wound dressing and a thyroid hormone	Carboxymethyl-cellulose [3]

Abbreviation: NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

© 2020 Esmon Publicidad

J Invest Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30(6): 400-408
doi: 10.18176/jiaci.0562

Pies de figura

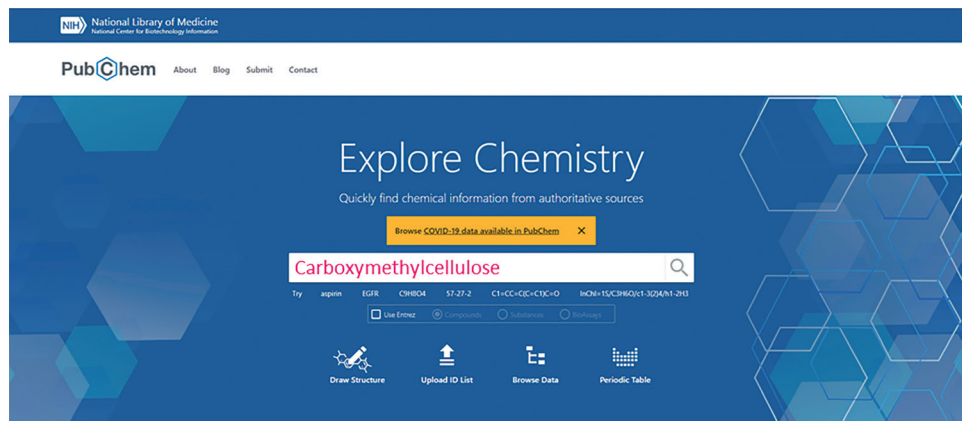


Figura 1. PubChem, un recurso imprescindible en la práctica clínica. Mediante esta herramienta se puede verificar la identidad de las moléculas que actúan tanto como excipientes contenidos en la formulación de medicamentos y cosméticos, como las que actúan como aditivos alimentarios, con el fin de evitar futuras reacciones de hipersensibilidad.

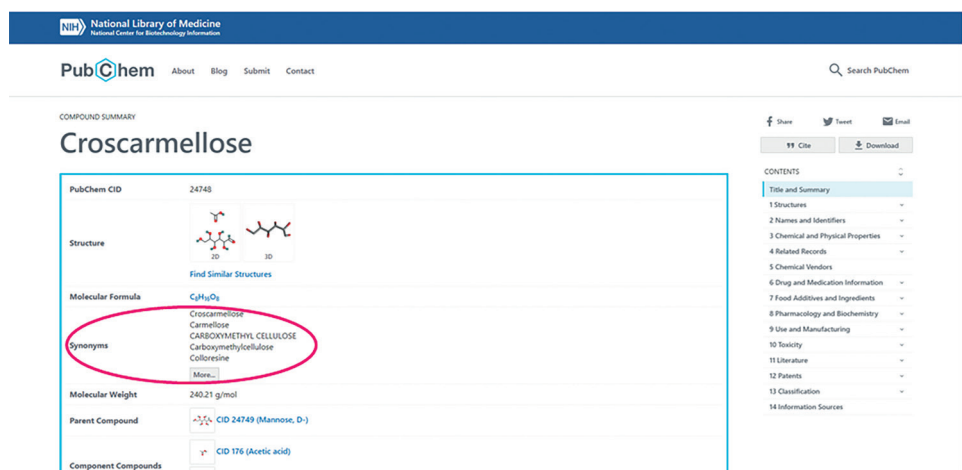


Figura 2. Utilidad de PubChem. Poniendo como ejemplo la búsqueda de información sobre 'carboxymethylcellulose', se obtiene una descripción detallada de su estructura, fórmula molecular, sinónimos, peso molecular, etc. Como se puede observar aparece con el nombre de croscarmellose, uno de sus sinónimos.

PubChem

Crosscarmellose (Compound)

2.4 Synonyms

2.4.1 MeSH Entry Terms

Aqueol	Crosscarmellose Sodium
Aqualplast	Polyspil
Carboxymethyl Cellulose	Ruapil
Carboxymethylcellulose	Sodium Carboxymethylcellulose
Carboxymethylcellulose Sodium	Sodium, Carboxymethylcellulose
Carboxymethylcellulose, Sodium	Sodium, Carmellose
carmellose sodium	Sodium, Crosscarmellose
Cetolax	
Cellulose, Carboxymethyl	
Cethylose	

MeSH

2.4.2 Depositor-Supplied Synonyms

Crosscarmellose	Thyllose	Cellulohydroxylic acid	Crosscarmellosum [INN-Latin]	9000-15-7	Carboxymet
Carmellose	Aqueyl	Crosscarmellosum [Latin]	Crosscarmellose [INN-Spanish]	Carboxymethylcellulose cellulose carboxymethyl ether	Crosscarmello
CARBOXYMETHYL CELLULOSE	CM-Cellulose	Cellulose carboxymethylate	Glycolic acid cellulose ether	CMC	UN01-05210E
Carboxymethylcellulose	Glynnel TA	Carmellosum [INN-Latin]	FEBA No. 2219	Carmellosum	12 Patents
Collaflose	KMts	Carmellosa [INN-Spanish]	Carboxymethylated cellulose pulp	Crosscarmellosum	Carmellose L
Amellose	7H (carboxylate)	Cellulose, carboxymethyl ether	Cellulose CM	Crosscarmellose	0562078BXX
Aqueplast	Cellulose GDM 7H	CMC-4F	Cellulose, ether with glycolic acid	CMC-4F	US-3232
Carlose	Carboxymethylcelluloseum	Cellulose, (carboxymethyl)	Acetic acid, hydroxy-, cellulose ether	Carmellose [INN]	FT-0625343
Duodacel	Carboxymethylcelluloseum	Carboxymethyl cellulose ether	7H	Intraject gel (TN)	3560-EP2265

PubChem

3 Chemical and Physical Properties

3.1 Chemical and Physical Properties

19 Cite

Download

CONTENTS

1 Structures

2 Names and Identifiers

3 Chemical and Physical Properties

4 Related Records

5 Chemical Vendors

6 Drug and Medication Information

7 Food Additives and Ingredients

8 Pharmacology and Biochemistry

9 Use and Manufacturing

10 Toxicity

11 Literature

12 Patents

13 Classification

14 Information Sources

Figura 3. El problema de los sinónimos. Es un hecho que cualquier entidad química se puede encontrar con diferentes nombres en la información de ingredientes de los productos. Esto implica que un excipiente farmacéutico o un aditivo alimentario pueden aparecer con nombres distintos, dificultando así su identificación y, en consecuencia, su evitación por los pacientes sensibilizados.

Carboximetilcelulosa (CMC)

Excipient	PMID of Case Reference	Medication type	Clinical manifestations
CMC	9345076	Contrast media (barium sulfatesuspensions)	Anaphylaxis
	20128230	Contrast media (“ ”)	Anaphylaxis
	22812199	Ophthalmic drops	Conjunctival erythema and bilateral periorcular edema with urticarial lesions

IgE-mediated anaphylaxis due to excipients present in corticosteroids formulations

		Corticosteroids
CMC	1285842	Intraarticular injection
	7697477	Intradermal injection
	25613209	"
	10753030	Intraarticular injection
	12835567	"
	11269902	"
	16599249	"
	17627664	Intradermal injection
	18457729	Intraarticular injection
	19878250	"

Figura 4. Carboximetilcelulosa. Se han descrito reacciones de anafilaxia por carboximetilcelulosa presente en suspensiones de sulfato de bario utilizadas como medio de contraste y en la administración de corticosteroides.

Gelatina

Excipient	PMID of Case Reference	Medication type	Clinical manifestations
Gelatin	22374209	Perioperative hemostatics	Anaphylaxis
	25886695	Perioperative hemostatics	Anaphylaxis
	23021035	Perioperative hemostatics	Anaphylaxis
	25577629	Perioperative hemostatics	Anaphylaxis
	23752162	Perioperative hemostatics	Anaphylaxis
Gelatin/Alpha-gal	25439422	Perioperative hemostatics	Anaphylaxis

IgE-mediated anaphylaxis due to excipients present in vaccines formulations

		Vaccines
Gelatin	8473675	measles mumps rubella (MMR)
	9042057	varicella
	8977505	MMR
Gelatin/Alpha-gal	27986511	varicella-zoster virus

IMPORTANTE ANTES DE CIRUGIA O VACUNA
explorar antecedentes previos de alergia a:
carnes
carne en conserva con gelatina (aspic)
caramelos gelatinosos



Figura 5. Gelatina. Se han descrito reacciones de anafilaxia perioperatoria con el uso tópico de productos hemostáticos a base de gelatina y con vacunas en las que actúa como estabilizante.



Figura 6. Polietilenglicol y otros derivados de óxido de etileno. Se han descrito reacciones de anafilaxia por PEG y otros derivados de óxido de etileno, presentes en un importante número de medicamentos y cosméticos.

Table 2. Excipients Involved in Immediate Hypersensitivity Reactions Reported With Unrelated Products

Type of product	Excipients
Analgesic and sweetener	Mannitol [9]
Antibiotic, mineral supplement, and throat lozenge	Macrogol 6000 [14]
Antibiotics, NSAIDs, and cosmetics	PEGs + PS80 [15]
Chemotherapeutics and vitamins	Cremophor [16]
Contrast media and corticosteroids	CMC [19]
Dyspepsia medication, topical corticosteroids, and antibiotic	Macrogol 6000 [52]
Laxative, sunscreen cream, and toothpaste	Macrogol 3350 [63]
NSAIDs, analgesic, bath soap, and shaving cream	Macrogols 4000 and 6000 [76]
Ophthalmic product and corticosteroids	CMC [80]
Perioperative settings and aspic	Gelatin [88]
Perioperative settings, vaccines, and beef meat	Gelatin [91]
Perioperative settings, dairy products, and meat species	Gelatin (α-gal) [93]
Perioperative settings, shampoo, and plasma expander	PEG analogues (HES, POEPOG, PS80) [72]
Perioperative settings, antiepileptic, antiplatelet agents, and wound dressing	PEGs analogues (PS80) [96]
Topical medication, antihistamine, soap, moisturizing creams, and toothpaste	PEG analogues (Laureth-9) [101]
Topical medication and hair care products	PVP [103]
Throat lozenges, cured cheese, and raw egg	Lysozyme [104]
Vaccines and colchicum	Aluminum [107]
Vaccines and gelatin	Gelatin [108]
Vaccines and gelatinous candies	Gelatin [109]

Abbreviations: CMC, carboxymethylcellulose; HES, hydroxyethyl starch; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PEG, polyethylene glycol; macrogol; POEPOG, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) glycol; PS80, polysorbate 80; PVP, povidone.

J Invest Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30(2): 86-100
doi: 10.18176/jiaci.0476

© 2020 Esmon Publicidad

Figura 7. Derivados de óxido de etileno. Reacciones de hipersensibilidad descritas con productos no relacionados. Los pacientes sensibilizados a los derivados del óxido de etileno, presentes en un importante número de medicamentos y cosméticos, deben asegurarse de que estos excipientes no se encuentren en ningún producto que vayan a utilizar.

Table 2. Excipients Involved in the Delayed Hypersensitivity Reactions Reported With Unrelated Products

Type of Product	Excipient
Antiepileptic drugs, analgesics, and NSAIDs	Carboxymethyl-cellulose [3]
Antihistamines and topical corticosteroids	Propylene glycol [5,6]
Anxiolytic and lubricant	Propylene glycol [7]
Corticosteroids and NSAIDs	Carboxymethyl-cellulose [3]
Lubricant, stretch marks cream, corticosteroid creams, and salad dressings	Propylene glycol [15]
Lubricant and corticosteroid cream	Propylene glycol [15]
Topical medication and deodorant	Parabens [32]
Ultrasound gels and sunscreen lotion	Imidazolidinyl urea [45]
Wound dressing and a thyroid hormone	Carboxymethyl-cellulose [3]

Abbreviation: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

J Invest Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30(6): 400-408
doi: 10.18176/jiaci.0562

© 2020 Esmon Publicidad

Figura 8. Propilenglicol. Reacciones de hipersensibilidad descritas con productos no relacionados. El propilenglicol está ampliamente presente en cosméticos, medicamentos y alimentos, por lo que ha sido implicado en reacciones descritas con productos no relacionados