



seaic

sociedad española de alergología  
e inmunología clínica

---

**MEDICAMENTOS CON POTENCIALES PROBLEMAS DE  
HIPERSENSIBILIDAD CON RELACIÓN A ADITIVOS DE ORIGEN  
ALIMENTARIO**

**10 de Noviembre de 2010**

DOCUMENTO ELABORADO POR EL COMITÉ DE ALERGIA A MEDICAMENTOS  
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
(S.E.A.I.C.)

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Audicana Berasategui  
Dra. M<sup>a</sup> José Barasona Villarejo  
Dra. Mercè Corominas Sánchez  
Dr. Manuel De Barrio Fernández  
Dra. M<sup>a</sup> Carmen García Avilés  
Dr. José Carlos García Robaina  
Dr. Gabriel Gastaminza Lasarte  
Dr. J. Julio Laguna Martínez  
Dr. Teófilo Lobera Labairu  
Dra. Marta López San Martín  
Dr. Joaquín Martín Lázaro  
Dra. Ester Moreno Rodilla  
Dra. Nancy Ortega Rodríguez  
Dra. M<sup>a</sup> José Torres Jaén

## ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN	3
GLUCOSAMINA Y OTROS DERIVADOS DE LA QUITINA DE LOS CRUSTÁCEOS	5
LISOZIMA	7
HIERRO PROTEINSUCCINILATO, CON PROTEÍNA LÁCTEA ( <u>LECHE VACA</u> )	10
OVOALBÚMINA	12
LACTOSA	16
PROBIÓTICOS	18
LECITINA DE SOJA	19
ACEITE DE PESCADO	21
LECITINA DE HUEVO / FOSFÁTIDOS DE HUEVO	22
PROPOFOL	22
EMULSIONES LIPÍDICAS PARA NUTRICIÓN PARENTERAL CONTENIENDO FOSFÁTIDOS DE HUEVO / LECITINA DE HUEVO	24
ÁCIDO LÁCTICO	29
AROMAS / ESENCIAS DE FRUTAS	31

## INTRODUCCIÓN

Según el Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre, de acuerdo con la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, en el que se regula entre otros el etiquetado de fármacos, se deben incluir todos los excipientes de declaración obligatoria, cuya actualización se establece por la Unión Europea (1). Tanto el etiquetado como el prospecto deben ser conformes con la ficha técnica e incluir la información necesaria para la correcta administración y uso del medicamento. El anexo III del Real Decreto 1345/2007 determina que cuando se trate de preparados tópicos, inyectables u oftalmológicos, en el etiquetado deben especificarse **todos** los excipientes y no exclusivamente los de declaración obligatoria (1).

Con la finalidad de garantizar información completa sobre los excipientes de medicamentos de uso humano, la Comunidad Europea dictó una Directriz de julio de 2003 modificada por la Directiva 2004/27CE del Parlamento Europeo y del Consejo 31 de Marzo 2004. Estos excipientes fueron difundidos en una circular por la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el Anexo de la Circular 2/2008 (2). Adicionalmente, según la mencionada directiva, se considera excipiente cualquier componente del medicamento distinto del principio activo. Sin embargo, se reconoce en la directiva que esta definición no incluye impurezas ni residuos de sustancias originadas en el proceso de fabricación. Esta última afirmación y el listado de la Comunidad Europea entran en clara contradicción con la normativa presente en relación con alergia a alimentos (Real decreto 1245/2008) donde se considera de declaración obligatoria los siguientes 14 alérgenos presentes tanto en la composición de los alimentos como en forma de trazas en alimentos elaborados (cereales que contengan gluten, crustáceos, huevo, pescado, cacahuete, soja, leche, frutos de cáscara, apio, mostaza, sésamo, sulfitos, altramuces y moluscos). Esta determinación responde a un informe de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), recogido por la directiva europea que regula el etiquetado, presentación y publicidad de alimentos.

Por otra parte, según consta en el anexo V del mismo Real Decreto 1345/2007, aquellos medicamentos cuyos excipientes tengan una acción o efecto reconocidos, se deberían declarar en su totalidad y se considera necesario realizar una advertencia. Si atendemos a este anexo V y al reconocido potencial alergénico de pequeñas

cantidades de proteínas procedentes de alimentos en aquellos pacientes con reacciones graves a los mismos, parece lógico contemplar como alérgenos ocultos a alimentos contenidos en algunos medicamentos, como principio activo en algunos casos, pero también como excipientes.

El presente artículo es fruto de un trabajo de revisión realizado por el Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC con el fin de confirmar o descartar la importancia de aditivos alimentarios en los medicamentos que pudieran contenerlos en su composición. Con este documento pretendemos identificar aquellos medicamentos potencialmente peligrosos para los individuos alérgicos y también los que por el contrario no han demostrado riesgo y por lo tanto no deben evitarse en estos pacientes.

#### **Referencias bibliográficas:**

- 1.- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE 267 de 7/11/2007, sección 1 Pág. 145652-45698.
- 2.- Circular 2/2008. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 5 de Marzo de 2008.
- 3.- REAL DECRETO 1245/2008, de 18 de julio, por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los alimentos. BOE 184 de 31/7/2008, sección 1 Pág. 32976-32078.

## **GLUCOSAMINA Y OTROS DERIVADOS DE LA QUITINA DE LOS CRUSTÁCEOS**

La glucosamina es una sustancia natural existente en nuestro organismo que interviene en la síntesis de los proteoglicanos. Estos son sustancias formadas por azúcares y proteínas que forman parte de los cartílagos. Por ello, la glucosamina se emplea en el tratamiento de la artritis y de la artrosis y para la reconstrucción de los cartílagos.

La glucosamina es un amino azúcar que se encuentra principalmente en el exoesqueleto de los crustáceos, de los artrópodos y en los hongos. Se sintetiza comercialmente mediante la hidrólisis de exoesqueletos de los crustáceos. La quitina de los crustáceos es fuente de varios preparados farmacéuticos: glucosamina (se obtiene por depolimerización total), derivados de quitosán (obtenida por deacetilación) y chitooligómeros (obtenidos por depolimerización parcial). Estudios recientes han demostrado que mediante los procedimientos de aislamiento de los derivados de la quitina procedente de mariscos (glucosamina incluida) se eliminan proteínas, grasas y otros contaminantes de modo que esta sustancia no contiene trazas clínicamente relevantes de alérgenos procedentes de crustáceos y por lo tanto no suponen un riesgo para los pacientes alérgicos a crustáceos (1).

El hecho de que la quitina nativa cuando forma parte de estructuras biológicas –en artrópodos covalentemente unida a proteínas, en hongos covalentemente unida a glucanos...- sea capaz de inducir respuestas alérgicas no debe confundirse con el hecho de que la sustancia purificada y procesada de forma industrial no supone riesgo para la salud de los pacientes alérgicos (1).

En el año 2004, Gray y colaboradores reclutaron seis sujetos con diagnóstico de alergia sistémica a mariscos y comprobaron que presentaban de forma simultánea pruebas cutáneas negativas con glucosamina y positivas con mariscos. Posteriormente realizaron un test de exposición oral comprobando que toleraron 500 mg de glucosamina (2).

En el año 2006, 15 sujetos que cumplían criterios de alergia a gambas fueron expuestos por vía oral frente a 1.500 mg glucosamina procedente de gamba y glucosamina sintética confirmándose buena tolerancia de ambos productos (3).

### **Conclusiones**

Actualmente la AEMPS describe en España 48 presentaciones farmacéuticas que contienen el principio activo *glucosamina-sulfato en su composición*: Xicil, Hespercorbin, Cartisorb, Coderol, Activecomplex y Articuflex entre otros.

El Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC considera que en la actualidad -a la vista de los artículos revisados- los pacientes alérgicos a los mismos no están en riesgo de padecer reacciones alérgicas al ingerir derivados de la quitina, incluyendo la propia glucosamina. Esta afirmación es extensiva a aquellos pacientes alérgicos a artrópodos (incluidos ácaros), hongos y/o parásitos. Por lo tanto, no sería necesario añadir ninguna advertencia específica para los alérgicos a estos alimentos en ficha técnica.

### **Referencias bibliográficas:**

- 1.- Muzzarelli RA. Chitins and chitosans as immunoadjuvants and non-allergenic drug carriers. *Marine Drugs*. 2010: 8(292-312).
- 2.- Gray HC, Hutcheson PS, Salvin RG. Is glucosamine safe in patients with seafood allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2004: 114 (456-460).
- 3.- Villacis J, Rice R, Bucci LR, El-Dahr JM, Wild L, DeMerell D, Soteris D, Lehrer B. Do Shrimp-allergic individuals tolerate shrimp-derived glucosamine? *Clinical & Experimental Allergy*. 2006: 36 (1457-1461).

## LISOZIMA

La lisozima (acetil muramidasa) es una proteína de un PM de 14.300 daltons con actividad enzimática, que se obtiene a partir de la clara de huevo o por biofermentación. Se le atribuye una función bactericida, aunque la FDA no la acepta como medicamento y se considera que su uso terapéutico es empírico. El huevo contiene un 3% de lisozima, la cual se ha caracterizado como alérgeno (Gal d 4). Hasta un 32% de individuos con alergia al huevo lo son a lisozima (1).

La mayor parte de la lisozima (E1105) utilizada en los productos alimentarios no deriva del huevo, sino que es obtenida por biofermentación. En los casos en los que la lisozima contenida se haya obtenido del huevo, este debe constar en el etiquetado.

La AEMPS describe 7 fármacos en el mercado español que contienen lisozima. Tres de ellos tienen el código nacional anulado, por lo que no están comercializados. La relación de productos comercializados es la siguiente:

- . Lisozima Chiesi 250 mg, comprimidos (con receta)
- . Lizipaína (sin receta)
- . RinoDexa gotas nasales en solución (con receta)
- . Trofalgon cápsulas (sin receta)

Con código nacional anulado (no comercializados):

- .- Normo Nar infantil (con receta)
- .- Norm Nar adultos instilaciones (sin receta)
- .- Pulmotropic (con receta)

Producto	Cantidad lisozima	Origen: huevo	Contraindicaciones (¿alergia a huevo?)
Lisozima Chiesi	250 mg	NC	No FT, no prospecto
Lizipaína	5 mg	NC	Alergia a alguno de sus componentes
Rino Dexa ped (gotas nasales)	1 mg/10 mL	NC	No especifica
Trofalgon cápsulas	40 mg	NC	No FT

NC No consta; FT.- ficha técnica

Además existen en el mercado otros productos que contienen lisozima y que son utilizados en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias (anticatarral Alesa, Bucometasona, Disneumon pernasal, Espectral, Lisokana, Normonar, Polirriño, Pulmitropic) o como tónicos y reconstituyentes (Creci baby gotas). En estos productos tampoco se especifica la procedencia de la lisozima.

## **Reacciones alérgicas**

En la literatura médica hay algunos trabajos publicados en los que se demuestra la implicación de la lisozima presente en algunos medicamentos en la producción de reacciones alérgicas (2).

Así se ha implicado a la lisozima contenida en determinados medicamentos en reacciones alérgicas manifestadas como angioedema (3), urticaria, e incluso anafilaxia (6). Existe un caso descrito de necrólisis epidérmica tóxica (5) y otro, de un lactante en que la sensibilización se produjo a través del uso que de este medicamento, hacia la madre, en forma de pomada, para tratar una fisura del pezón (7) .

Algunos de estos pacientes presentaban sensibilización previa al huevo, mientras que en otros la lisozima actuó como alérgeno primario. También se ha implicado a la lisozima como alérgeno ocupacional inductor de asma, en trabajadores de la industria farmacéutica (8) y en panaderos (9).

## **Conclusiones**

Actualmente la lisozima como principio activo se encuentra en cuatro medicamentos y en ninguno de ellos se describe su procedencia.

Debería solicitarse a los correspondientes laboratorios que tanto en el prospecto como en la ficha técnica indicaran si la lisozima procede del huevo y en caso afirmativo deberían incluir una contraindicación específica para que no sean utilizados estos medicamentos en los pacientes alérgicos a las proteínas de huevo.

El Comité de Alergia a Alimentos de la SEAIC ya se posicionó en su día, considerando adecuado “realizar recomendaciones de evitación sistemática de los medicamentos que contienen lisozima y ovoalbúmina a los alérgicos al huevo”.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Freèmont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Prevalente of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy*. 1997;52:224-8.
- 2.- Ledesma Benitez I, Reguera Santos L, Lapena Lopez de Armentia S. Adverse drug reaction as the form of onset of egg sensitization. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:424-5.
- 3.- Perez Calderon R, Gonzalo Garijo MA, Lamilla Yerga A, Mangas SantoMoreno GI. Recurrent angioedema due to lysozyme allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:264-6.
- 4.- Artesani MC, Donnanno S, Cavagni G, Calzone L, D'Urbano L. Egg sensitization caused by immediate hypersensitivity reaction to drug containing lysozyme. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008.
- 5.- Kobayashi M, Yamamoto O, Yasuda H Asahi M. A case of toxic epidermal necrolysis-type drug eruption induced by oral lysozyme chloride. *J Dermatol* 2000;27:401-4.
- 6.- Pichler WJ, Campi P. Allergy to lysozyme/egg white-containing vaginal suppositories. *Ann Allergy* 1992; 69:521-5.
- 7.- Fujisawa Kazuo, Oshima Yuse, Mayumi Mitsufumi.- An infantile case with egg-white allergy induced by maternal usage of lysozyme chloride. *Allergy in practice* 2000; 258:146-8.
- 8.- Park HS, Nahm DH. New occupational allergen in a pharmaceutical industry: serratal peptidase and lysozyme chloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:225-9
- 9.- Santaolalla M, De Barrio M, De Frutos C, Gandolfo M, Zuberdía J, Rubio M. Rodríguez A, Baeza ML: Double sensitization to enzymes in a baker. *Allergy* 2002;57:957

## HIERRO PROTEINSUCCINILATO, CON PROTEÍNA LÁCTEA (LECHE VACA)

Los preparados que contienen hierro proteínsuccinilato unen el hierro a caseína succinilada con el fin de mejorar la tolerancia digestiva, el sabor y aumentar la absorción del hierro. Estos preparados se comercializaron por primera vez en Italia en 1986; en España están disponibles desde 1993 y recomendados para el tratamiento de la anemia tanto en el área pediátrica como en adultos. Actualmente se comercializan en Europa, Sudamérica y más recientemente EEUU (2003). En concreto el producto Ferplex® es una fuente importante de caseína ya que la contiene en una proporción similar a la que se puede encontrar en la leche de vacuno (cada vial de 15 ml contiene 575 mg de caseína modificada).

La AEMPS describe fármacos en el mercado español que contienen caseína, en forma de **hierro proteínsuccinilato**, como:

Ferplex® viales bebibles

Ferrocur® 800 mg viales bebibles

Lactoferrina® 800mg viales bebibles

Producto	Cantidad (Hierro proteínsuccinilato)	Origen leche	Contraindicaciones (alergia a proteínas leche)
Ferplex	- 40 mg/15 ml (ampollas)	SÍ	SÍ
Ferrocur	- 40 mg/15 ml (ampollas)	SÍ	SI
Lactoferrina	- 40 mg/15 ml (ampollas)	SÍ	SI

### Reacciones alérgicas

En la literatura médica se ha descrito un caso, – precisamente por alergólogos españoles - bien documentado, de reacción sistémica tras ingestión de una primera ampolla bebible de Ferplex 40® en un niño de 4 años y medio diagnosticado de síndrome de alergia oral a proteínas de leche de vaca a los 5 meses de edad. A los 2 años de edad, se había confirmado el diagnóstico mediante pruebas cutáneas, determinación de IgE y exposición a 5 ml de leche. La reacción acontecida con el

preparado de hierro fue más grave que las precedentes (tanto la espontánea como la inducida mediante provocación oral) cursando con angioedema, disnea, rinitis y eritema perioral (1). Este artículo de Larramendi y colaboradores demuestra tanto la alergenidad del producto Ferplex (pruebas cutáneas e IgE) como la capacidad de producir reacción alérgica demostrada tanto in vivo como in vitro (EAST) en el paciente descrito y en otros 3 sujetos alérgicos a caseína y no expuestos al preparado de hierro.

No hemos encontrado referencias de reacciones alérgicas previas ni posteriores a este caso.

### **Conclusiones**

El Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC considera que debería solicitarse a los correspondientes laboratorios que tanto en el prospecto como en la ficha técnica indicaran la presencia de caseína procedente de leche de vacuno en el principio activo ya que solamente se ve en contraindicaciones y propiedades farmacológicas. En el caso de Hierro proteínsuccinilato debería constar la equivalencia en contenido de caseína (ya que es alto cuantitativamente y se ha demostrado potencialmente peligroso) y su procedencia láctea.

### **Referencia bibliográfica:**

1.- Larramendi CH, Marco FM, García Abujeta JL, Mateo M, de la vega A and Sempere JM. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient. *Pediatric Allergy and Immunology* 2006; 17 (230-233)

## OVOALBÚMINA

La ovoalbúmina (OVA, Gal d 2), principal proteína de la clara, es considerada junto con el Ovomucoide como uno de los alérgenos más relevantes del huevo. Es una glicoproteína que pertenece, como la antitrombina y la antitripsina, a la superfamilia de las serpinas. No se conoce con seguridad su función biológica, pero se piensa que constituye una reserva proteica para la cría del ave y además podría ejercer una función protectora frente a bacterias exógenas agresoras del huevo. La OVA de los huevos de gallina posee cerca de 385 aminoácidos y tiene una masa molecular relativa de 45 kDa. Fue sintetizada artificialmente en el año 1980, y el contenido de OVA en los alimentos está sometido a regulación por las autoridades sanitarias. Al contrario que la Lisozima, que constituye un ejemplo de alérgeno oculto en alimentos, la OVA, tal cual, no lo es, aunque sí en la medida que lo pueda ser el huevo en alimentos elaborados.

La AEMPS describe fármacos en el mercado español que contienen OVA, en forma de **ferrimanitol ovoalbúmina**, como:

- . **Ferroprotina** 20 mg Solución oral (ampollas) y 40 mg granulado para solución oral
- . **Kilor** 300 mg sobres granulado
- . **Profer** 300 y 600 mg sobres granulado

Producto	Cantidad (*) Ferrimanitol-OVA	Origen huevo	Contraindicaciones (alergia a proteínas huevo)
Ferroprotina	- 100 mg/10 ml (ampollas) - 100 mg (sobres)	NC	SI
Kilor	- 300 mg (sobres)	NC	SÍ
Profer	- 300 mg (sobres)	NC	SÍ

NC.- no consta

(\*) no se especifica el contenido exacto en OVA ni su origen

Además, ciertas **vacunas antivirales** pueden contener OVA

- **Antigripales:** Evagrip, Imuvac, Inflexal Berna, Mutagrip, Antigripal Poli Leti, Antigripal Pasteur y Fluarix.
- **Fiebre amarilla:** Stamaril
- **Vacuna antisarampionosa:** Antisarampión Llorente
- **Paperas:** Antiparotiditis MSD
- **Triple vírica** (*sarampión, rubéola y parotiditis*): MSD triple

No existen en el mercado otros productos que contengan OVA. Sin embargo, se emplea pura (grageas) en la nutrición deportiva como suplemento proteínico, sobre todo en deportes de fuerza como el culturismo (*Supergigante*, Lab SND, Argentina).

### **Reacciones alérgicas:**

En la literatura médica no existen referencias de reacciones alérgicas a ferrimanitol OVA. Se han publicado casos aislados de alergia a hierro oral pero en forma de sulfato ferroso.

Es conocido el riesgo de la posible presencia, en vacunas víricas cultivadas en embrión de pollo, de pequeñas cantidades de proteínas de huevo, como en la **triple vírica** (sarampión, rubéola, parotiditis), vacunas antigripales, la de la fiebre amarilla y algunas presentaciones de la hepatitis A (Epaxal®). Sin embargo, se ha demostrado en estudios prospectivos la inocuidad de la vacuna triple vírica en niños alérgicos al huevo, lo que parece lógico teniendo en cuenta la escasa cantidad de OVA que contienen (del orden de picogramos) por lo que los consensos pediátricos internacionales ya no recomiendan la realización de estudio alergológico previo a la administración de la vacuna en niños alérgicos al huevo. Solamente se aconseja precaución en los casos de anafilaxia, de modo que se administren en un centro que garantice el tratamiento de una posible reacción.

Con la excepción de la triple vírica mencionada previamente, la presencia de OVA (del orden de  $\mu\text{g}$  en las vacunas actuales) sigue siendo aún una contraindicación formal para prescribir vacunas producidas en embrión de pollo en pacientes alérgicos a huevo y/o proteínas de pollo. Ejemplo de esto son la **vacuna antirrábica purificada**

(cultivada en fibroblastos de embrión de pollo), la **vacuna de la gripe** (cultivada en el líquido alantoideo que envuelve el embrión de pollo) y, principalmente, la **vacuna de la fiebre amarilla** (cultivada en el embrión de pollo). Con respecto a la triple vírica y teniendo en cuenta las consideraciones previas y el menor poder inmunizante de otras preparaciones alternativas, la recomendación actual es administrar la vacuna en ámbito hospitalario. En los casos de vacuna antigripal o anti-fiebre amarilla deben efectuarse previamente pruebas cutáneas, seleccionar lotes con menos de 1,2 mcg de OVA/mL y utilizar una pauta de administración gradual en dos dosis.

## **Conclusiones**

Actualmente la OVA como principio activo no se encuentra en ningún medicamento comercializado. No se han comunicado casos de alergia a ferrimanitol-OVA.

Debería solicitarse a los correspondientes laboratorios que tanto en el prospecto como en la ficha técnica indicaran si la OVA presente en medicamentos procede del huevo y en caso afirmativo avisar de la no utilización de estos medicamentos en los pacientes alérgicos a las proteínas de huevo. En el caso de ferrimanitol-OVA debería constar la equivalencia en contenido de OVA y su procedencia.

El Comité de Alergia a Alimentos de la SEAIC ya se posicionó en su día, considerando adecuado “realizar recomendaciones de evitación sistemática de los medicamentos que contienen lisozima y OVA a los alérgicos al huevo”. Además, se aconseja que antes de la administración de un medicamento nuevo se asegure, consultando a su médico si fuera necesario, que no contenga proteínas de huevo en su composición. Es recomendable que el paciente advierta, tanto al médico como al farmacéutico, de su condición de alérgico al huevo.

## **Referencias bibliográficas**

1.- Corominas M, García Robaina JC, Rodríguez V, Delgado J, García Ortega P. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos poco habituales (II): de masa molecular alta u orgánicos. En: Tratado de Alergología, Tomo II., En: Peláez A, Dávila J, Eds. Ergon, Madrid. 2007: 1557-1584.

2.- Drug Allergy. Verloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel MC, Eds. Phadia AB, Paris; 2008.

- 3.- De Barrio M, Fuentes V, Sánchez I, Zubeldia J, Tornero P, Herrero T. Anaphylaxis to oral iron salts. Desensitization protocol induced tolerance. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 305-308.
- 4.- Food Allergy Committee of the Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP). *Allergología e Inmunología* 2007; 35: 209-212.
- 5.- Kakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 288-93.
- 6.- Cerecedo I, Dieguez MC, Bartolomé B, B, Sánchez Cano M, De la Hoz B. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35: 105-9.
- 7.- Kelso JM, Yunginger JW. Immunization of eggs-allergic individuals with egg- or chicken-derived vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23: 635-48

## LACTOSA

La **lactosa** (beta-D-galactopiranosil-D-glucopiranososa) es un hidrato de carbono que solo se encuentra en la leche; es un disacárido formado por la unión de una molécula de glucosa y otra de galactosa. Concretamente intervienen una  $\beta$ -galactopiranososa y una  $\beta$ -glucopiranososa unidas por los carbonos 1 y 4 respectivamente. Al formarse el enlace entre los dos monosacáridos se desprende una molécula de agua. Además, este compuesto posee el hidroxilo hemiacetálico, por lo que induce la reacción de Benedict.

Cristaliza con una molécula de agua de hidratación, con lo que su fórmula es:  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ , luego se la puede también llamar lactosa monohidrato. La masa molar de la lactosa monohidrato es 360.32 g/mol. La masa molar de la lactosa anhidra es 342.30 g/mol

En la industria farmacéutica es la base de más del 20% de los fármacos de venta por prescripción y de aproximadamente el 65% de los medicamentos de venta libre. Actualmente 808 fármacos contienen lactosa como excipiente (1), y es de declaración obligatoria. La lactosa como excipiente, ayuda a que el principio activo del medicamento funcione de forma estable, eficaz y segura para el paciente que lo toma. Se utiliza en comprimidos por su solubilidad y su sabor agradable, aunque también se encuentra en otras presentaciones (viales, suspensiones, inhaladores).

### Reacciones alérgicas:

Algunos autores han relatado reacciones alérgicas a fármacos con lactosa, en pacientes alérgicos a Proteínas de Leche de Vaca (PLV) (2-5), a consecuencia de que la lactosa contenía PLV por un proceso de purificación imperfecta. El sistema de obtención de lactosa podría marcar la diferencia, ya que la contaminación por PLV se podría dar cuando la lactosa fuera de origen animal, pero no si la lactosa es de síntesis. En este sentido, otros autores (6), en cambio, no ven relación entre la lactosa y la alergia a PLV.

### Conclusiones

Aunque es verdad que existe un amplio número de fármacos que contienen lactosa como excipiente sin embargo en la literatura médica hay descrito un escaso número de reacciones alérgicas a dichos fármacos en pacientes alérgicos a PLV. La

recomendación sería que ante un paciente con alergia grave a PLV que deba ser tratado con un fármaco, especialmente vía intravenosa, se usara una preparación en la que conste que la lactosa no es de origen animal o es de origen sintético, o en todo caso, dependiendo de la urgencia del tratamiento, remitir al paciente para estudio en un Servicio de Alergología en el que se descartara sensibilización a dicho producto farmacológico.

Debería solicitarse a los correspondientes laboratorios que, tanto en el prospecto como en la ficha técnica, indicaran la procedencia de la lactosa, bien de leche o bien de síntesis. De este modo se eliminaría completamente el riesgo en los pacientes muy sensibles o detectores.

### **Referencias Bibliográficas:**

1. <http://www.imedicinas.com/GPTage/Home.php>
2. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. Eda A, Sugai K, Shioya H, Fujitsuka A, Ito S, Iwata T, Funabiki T. *Allergol Int.* 2009 Mar;58(1):137-9. Epub 2009 Jan 25.
3. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:558-60.
4. Fixed food eruption caused by lactose identified after oral administration of four unrelated drugs. Tsuruta D, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Feb;52(2):370-1.
5. Fixed drug eruption caused by lactose in an injected botulinum toxin preparation. Cox NH, Duffey P, Royle J. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Feb;40(2 Pt 1):263-4.
6. Fiocchi A, Restani P, Leo G et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics* 2003;112:359-62.

## PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que se añaden a un alimento, permaneciendo activos en el intestino y ejerciendo importantes efectos fisiológicos. Suelen contribuir al equilibrio de la flora bacteriana intestinal del huésped y potencian el sistema inmunitario. Son capaces de atravesar el tubo digestivo y recuperarse vivos en las heces, pero también se adhieren a la mucosa intestinal.

Existen diversas presentaciones farmacéuticas de algunos alimentos probióticos, en forma de sobres o cápsulas (Casenfilus<sup>®</sup> sobres, Infloran<sup>®</sup> cápsulas, Lacteol<sup>®</sup> cápsulas y sobres, Lactofilus<sup>®</sup> polvo)

Sólo algunas especies de bacterias lácticas entran en la categoría de probiótico, dado que entre otras exigencias el microorganismo debe superar vivo y con un recuento importante las barreras que le opone el sistema digestivo. Dentro de estas especies están algunas cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidus*, *Bifidobacterium longum*, etc

### Reacciones alérgicas:

No se encuentran en la literatura reacciones alérgicas documentadas frente a los probióticos como excipientes de algunos medicamentos.

### Conclusiones

El Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC considera que, en la actualidad, no existe riesgo de padecer reacciones alérgicas al ingerir fármacos que contengan probióticos.

## LECITINA DE SOJA

Las isoflavonas son una subclase de flavonoides con una estructura química similar a la del estradiol. Existen tres formas libres mayoritarias de isoflavonas: Genisteína, Daidzeína y Gliciteína y dos minoritarias: Formononetina y Biochanina A. Las isoflavonas son absorbidas preferentemente como agliconas.

El consumo de isoflavonas en forma de productos de soja es seguro según diversos estudios. No obstante, respecto a las formulaciones a base de soja para niños se concluye que no existen suficientes datos experimentales en humanos y animales para determinar su toxicidad (1).

Están incluidas como excipientes en ciertos medicamentos y/o emulsiones lipídicas usadas para la alimentación parenteral. Se han descrito reacciones adversas debidas a la inhalación de broncodilatadores con lecitina de soja como excipiente. Sin embargo, los casos descritos son dudosos. Un niño alérgico al cacahuete sufrió reagudización del asma y urticaria generalizada una hora después de la 2<sup>o</sup> inhalación de bromuro de ipratropio (Atrovent) que entre los excipientes contiene lecitina de soja (2). Otro artículo describe una mujer que padecía broncoespasmo paradójico con laringospasmo tras el uso de varios inhaladores que contenían como excipiente lecitina de soja, sin embargo la mujer no era alérgica a la soja (3). También hay descritos casos de reacciones alérgicas tras la administración de formulaciones de nutrición parenteral a base de aceite de soja (lipofundina) (4, 5). Sin embargo en un caso se utilizó como alternativa una formulación de aceite de pescado que contenía también aceite de soja con buena tolerancia (6).

En la industria alimentaria se ha descrito el asma por inhalación (7). Algunas fórmulas hidrolizadas de leche contienen lecitina de soja (8). Y existen algunas referencias antiguas donde se confirma la presencia de proteínas de soja en aceites, lecitina y margarinas (9). La alergenicidad de estas proteínas residuales se ha demostrado mediante estudios de RAST inhibición (10).

Se han localizado los siguientes medicamentos que contienen lecitina de soja o soja: Atrovent, Combivent, Rapamune Tablets (soy fatty acids), Fish Oils (soybean oil), Rythmol SR (soy lecithin), Alinia (soy lecithin), Caprylidene, Diprivan (soybean oil) y Propofol (soybean oil).

## Conclusiones

Se ha demostrado la presencia de proteínas de soja en lecitina de soja. Los medicamentos que contengan lecitina como excipiente no deberían administrarse a pacientes alérgicos a la soja y en caso de dudas debería comprobarse su tolerancia mediante pruebas de exposición.

## Referencias Bibliográficas:

1. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con las consecuencias asociadas al consumo de isoflavonas Número de referencia: AESAN-2007-002. Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria de 27 de febrero de 2007.
2. Beliveau S, Gaudreault P, Goulet L, Primeau MN, Marcoux D. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? *J Cutan Med Surg* 2008;12(1):27-30.
3. Facchini G, Antonicelli L, Cinti B, Bonifazi F, Massei V. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(3):201-3.
4. Andersen HL, Nissen I. [Presumed anaphylactic shock after infusion of Lipofundin]. *Ugeskr Laeger* 1993;155(28):2210-1.
5. Mark BJ, Beaty AD, Slavin RG. Are fish oil supplements safe in finned fish-allergic patients? *Allergy Asthma Proc* 2008;29(5):528-9.
6. Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, et al. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2005;24(5):839-47.
7. Lavaud F, Perdu D, Prevost A, Vallerand H, Cossart C, Passemar F. Baker's asthma related to soybean lecithin exposure. *Allergy* 1994;49(3):159-62.
8. Palm M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Denery-Papini S, Fremont S. Food allergy to egg and soy lecithins. *Allergy* 1999;54(10):1116-7.
9. Porrás O, Carlsson B, Fallstrom SP, Hanson LA. Detection of soy protein in soy lecithin, margarine and, occasionally, soy oil. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;78(1):30-2.
10. Awazuhara H, Kawai H, Baba M, Matsui T, Komiyama A. Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soybean allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28(12):1559-64.

## **ACEITE DE PESCADO** (SMOFLipid® i.v. (com soja, oliva y pescados rico en Omega-3)

Existen suplementos para nutrición parenteral a base de aceite de pescado. Sin embargo no se han encontrado casos publicados de pacientes alérgicos al pescado que hayan sufrido reacciones alérgicas tras la administración de estas fórmulas. Incluso en un estudio realizado en 6 pacientes alérgicos al pescado se comprobó la buena tolerancia en todos ellos (1).

### **Conclusiones**

No se han detectado casos de reacciones alérgicas a medicamentos que contienen aceite de pescado.

El Comité de Alergia a Medicamentos considera, por lo tanto, que no existe riesgo en pacientes alérgicos al pescado.

### **Referencia Bibliográfica:**

1. Mark BJ, Beaty AD, Slavin RG. Are fish oil supplements safe in finned fish-allergic patients? *Allergy Asthma Proc* 2008;29(5):528-9.

## **MEDICAMENTOS CON POTENCIALES PROBLEMAS DE HIPERSENSIBILIDAD POR SU CONTENIDO EN LECITINA DE HUEVO / FOSFÁTIDOS DE HUEVO EN LOS EXCIPIENTES / COMPOSICIÓN**

La lecitina de huevo es un glicerofosfátido o glicerofosfolípido, estructuralmente denominada fosfatidilcolina. Todos los fosfátidos de huevo están disponibles comercialmente a partir de su extracción de la yema de huevo. Otra fuente importante de fosfátidos es la soja. El aditivo E322 se corresponde con la lecitina, independientemente de su origen o procedencia.

En base a su actividad emulgente, los fosfátidos de huevo / lecitina de huevo se incluyen como excipientes de ciertos fármacos. Adicionalmente, también se encuentran en la composición de algunas emulsiones lipídicas empleadas en nutrición parenteral, por ser una fuente de ácidos grasos esenciales. Aunque estos excipientes y productos están altamente purificados, la posibilidad de que existan proteínas residuales en medicamentos que contienen fosfátidos de huevo / lecitina de huevo, conduce a la sospecha de su implicación en reacciones alérgicas cuando se administran a pacientes alérgicos a huevo. Se ha documentado la presencia de proteínas en formulaciones de fármacos que contienen fosfátidos de huevo / lecitina de huevo (1). En la relación de excipientes de declaración obligatoria no se incluye el Fosfátido de huevo / lecitina de huevo.

El propofol y las emulsiones lipídicas para nutrición parenteral, son actualmente los fármacos que incluyen fosfátidos/lecitina de huevo en sus excipientes / composición.

### **PROPOFOL**

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un fármaco de uso intravenoso, con potentes propiedades sedativas e hipnóticas, de acción corta. Habitualmente se usa en la inducción de la anestesia general en adultos y niños mayores de tres años, en el mantenimiento de la anestesia en adultos y niños mayores de 2 meses, en la sedación de pacientes que precisan ventilación asistida en las unidades de cuidados intensivos y en la sedación superficial para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, como endoscopias. El 2,6-diisopropilfenol presenta una baja solubilidad en agua, por lo que se comercializa en forma de emulsión. Las actuales formulaciones de propofol contienen propofol al 1% o 2% (peso / volumen) y su vehículo contiene un 1,2 % de

fosfátido de huevo / lecitina de huevo altamente purificado, un 10 % de lecitina de soja, un 2,25 % de glicerol, hidróxido sódico y agua. Adicionalmente incorpora metabisulfito o EDTA para retardar el crecimiento bacteriano y fúngico (3) (Tabla I).

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a las distintas formulaciones de propofol se han atribuido al propofol y en varias publicaciones se ha demostrado la existencia de IgE específica frente a este principio activo (4).

No obstante, en la literatura revisada se han encontrado casos aislados de reacciones al vehículo del propofol. Se han descrito cuadros de broncoespasmo asociados al contenido en Metabisulfito (5) y se han publicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes alérgicos a leguminosas (atribuidas a la presencia de lecitina de soja en el vehículo), en pacientes alérgicos a huevo y a soja, así como en pacientes alérgicos a huevo.

Se han publicado 2 casos aislados de reacciones anafilácticas en alérgicos a huevo, atribuidas a la presencia de fosfátidos de huevo / lecitina de huevo en formulaciones de propofol. En 1.994 Bassett et al (6) publican un caso de prurito generalizado tras la administración de propofol (Diprivan®) en un paciente adulto alérgico a huevo, sin historia de alergia a otros alimentos ni a medicamentos (antibióticos, anestésicos). La implicación de la hipersensibilidad a huevo en la reacción al fármaco no se confirmó por estudio alergológico. En 2003 Hofer et al (7) publican una reacción de hipotensión y taquicardia tras la administración de propofol y rocuronio, en un niño de 14 meses de vida, previo a una intubación por broncoespasmo. El paciente era alérgico a huevo, a aceite de cacahuete y a hongos. No se sometió a estudio alergológico ni se comprobó tolerancia posterior de rocuronio. Los autores diagnostican anafilaxia y la atribuyen al propofol en base a la posible relación de la alergia al huevo.

Existe un único estudio alergológico que analice la sensibilización al vehículo del propofol. En 1.998 Lizaso et al (1) analizan por pruebas cutáneas la sensibilización a propofol (Diprivan®) y a su vehículo (Intralipid®: 1,2 % de fosfátido de huevo / lecitina de huevo altamente purificado, un 10 % de lecitina de soja, un 2,25 % de glicerol) en un estudio con 25 pacientes alérgicos al huevo y/o a leguminosas, a los que se les realizaron pruebas cutáneas con huevo entero y sus fracciones, lecitina de soja, diversas leguminosas, Diprivan® e Intralipid®. En todos los pacientes obtuvieron

un resultado negativo en las pruebas cutáneas con Diprivan® e Intralipid®. Los autores confirman la existencia de restos proteicos de huevo y de soja en el vehículo de Diprivan® y sin embargo, no detectan sensibilización a Diprivan® ni a Intralipid® en estos pacientes alérgicos al huevo y/o a leguminosas. Concluyen que el agente más probablemente responsable de reacciones de hipersensibilidad a Diprivan® sería el propofol y no su vehículo. No obstante, los autores consideran que hay que tener en cuenta que en este estudio sólo se analizó la reactividad cutánea a Diprivan® y a su vehículo en los pacientes sensibilizados a huevo y/o leguminosas, lo cual puede no garantizar la buena tolerancia de este fármaco ni la de su vehículo en su uso terapéutico. Plantean que sería interesante seguir la trayectoria de éstos u otros pacientes alérgicos a huevo y/o leguminosas, por si en algún momento de su vida precisaran una anestesia y ésta se realizara con formulaciones de propofol, con el fin de comprobar que efectivamente no existe mayor predisposición en estos pacientes a presentar reacciones de hipersensibilidad con este fármaco.

## **EMULSIONES LIPÍDICAS PARA NUTRICIÓN PARENTERAL CONTENIENDO FOSFÁTIDOS DE HUEVO / LECITINA DE HUEVO**

Aunque las soluciones hipertónicas de glucosa y las soluciones de aminoácidos esenciales constituyen la base de la nutrición parenteral, las emulsiones lipídicas representan un componente adicional importante. Estos productos contienen aceites vegetales (principalmente de soja) y algunos adicionan fosfátidos de huevo, como fuente de ácidos grasos esenciales

En la literatura revisada, se han encontrado 4 casos aislados, en niños y adultos, de reacciones de hipersensibilidad a emulsiones lipídicas empleadas para nutrición parenteral. Sólo en 2 casos se identifica el alérgeno responsable y únicamente en uno de ellos se implica al contenido en fosfátidos de huevo / lecitina de huevo en la reacción anafiláctica.

En este sentido, en 1991, Buchman et al (8) publicaron un caso de urticaria relacionada con la administración de Intralipid® en un adulto con SIDA. Este cuadro se reprodujo al readministrar el fármaco dos días después, pero no se presentó cuando se administró otro preparado lipídico de alimentación parenteral exento de fosfolípidos de huevo / lecitina de huevo, el Liposyn II®, que contiene aceite de soja y de alazor. En este caso, las pruebas cutáneas con soja, Intralipid® y Liposyn® fueron negativas,

pero por RAST se demostró sensibilización a clara y yema de huevo y a proteínas de soja. La reacción de hipersensibilidad se atribuyó a la presencia de proteínas de huevo como contaminantes de los fosfolípidos de huevo durante el proceso de elaboración del Intralipid®. No obstante, los autores no determinaron el contenido proteico de las emulsiones lipídicas y 6 semanas después de la reacción anafiláctica, el paciente toleró la readministración de Intralipid®.

## **ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS AL PROPOFOL: FOSFOPROPOFOL DISÓDICO**

Como anteriormente se ha indicado, el propofol es una emulsión del principio activo 2,6-diisopropilfenol, por ser éste insoluble en agua. La adición de un grupo fosfato a la molécula de diisopropilfenol genera un profármaco, el propofol fosforilado, y permite formulaciones acuosas del principio activo. Estas formulaciones acuosas no contienen fosfátidos de huevo / lecitina de huevo y tampoco lecitina de soja, eliminando el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad tras la administración de propofol en pacientes alérgicos a huevo / leguminosas (9). Se han sintetizado 2 profármacos propofol fosforilados: propofol fosfato y fosfopropofol disódico (2,6 diisopropilfenoximetil fosfato disódico). Tras la síntesis del propofol fosfato, no se han seguido investigaciones posteriores debido a problemas en su farmacocinética. El fosfopropofol disódico está actualmente comercializado (Lusedra™, Eisai, Inc., Woodcliff Lake, New Jersey, USA. Anteriormente Aquavan , MGI Pharma, Bloomington Hills, Minnesota) (9) y la FDA ha aprobado su empleo en Diciembre del 2008. Las formulaciones comercializadas de fosfopropofol disódico contienen 3,5% de fosfopropofol en agua, 0,25% (peso / volumen) de monotioglicerol y 0,12% de trometamina (10). Este fármaco no está comercializado en España.

### **Conclusiones**

- 1.- La implicación de fosfátidos de huevo / lecitina de huevo en reacciones de hipersensibilidad a fármacos, está pobremente documentada en la literatura (Nivel de Evidencia 5, Grado de Recomendación D).
- 2.- Los datos publicados con pacientes alérgicos a huevo descartan sensibilización a fármacos que contienen fosfátidos de huevo / lecitina de huevo en sus excipientes:

formulaciones de propofol y emulsiones lipídicas para nutrición parenteral (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C).

3.- Existen formulaciones de Fosfopropofol (profármaco de propofol) exentas de fosfátidos de huevo / lecitina de huevo. Aunque no comercializadas en España, pueden ser manejadas como medicamento extranjero. Puede ser una alternativa terapéutica al propofol, en casos seleccionados de alérgicos a huevo que requieran anestesia / sedación.

4.- La alergia a huevo no es una contraindicación absoluta para el empleo en pacientes alérgicos a huevo de fármacos que contienen fosfátidos de huevo / lecitina de huevo.

5.- La administración de fármacos que contienen fosfátidos de huevo / lecitina de huevo a pacientes alérgicos a huevo, implica un riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Por tanto, se debe contraindicar su uso en pacientes alérgicos a huevo, con síntomas graves y en caso de existir otras alternativas terapéuticas.

Así pues, el Comité de Alergia a Medicamentos considera que, con los datos actuales, los fármacos que contienen fosfátidos de huevo / lecitina de huevo no tienen riesgo identificado para los pacientes alérgicos a proteínas de huevo. No obstante, en pacientes que hayan presentado anafilaxia grave por alergia a las proteínas de huevo se recomienda una valoración por el alergólogo previa a la utilización de los medicamentos relacionados.

### **Referencias Bibliográficas**

1.- Lizaso Bacaicoa, S. Acero Sáinz, M. J. Álvarez Puebla, M. D. Muro Leyún, B. E. García Figueroa, S. Echechipía Madoz y A. I. Tabar Purroy. Respuesta cutánea a Diprivan® (propofol) e Intralipid® en pacientes alérgicos a huevo y leguminosas. *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín* 1998; 13 ( 3), 153-157

2.- Circular 2/2008. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 5 de Marzo de 2008.

3.- Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010.

4.- Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan®). *Anaesthesiology* 1992; 77: 275-280.

- 5.- Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10(29):3639-49,
- 6.- Bassett CW, Talusan-Canlas E, Holtzin L, Kumar S, Chiaramonte LT. Case report: an adverse reaction to propofol in a patient with egg hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93 (1, part II):242.
- 7.- Hofer KN, McCarthy MW, Buck ML, Hendrick AE. Possible anaphylaxis after propofol in a child with food allergy. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(3):398-401.
- 8.- Buchman AL, Ament ME. Comparative hypersensitivity in intravenous lipid emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 345-346.
- 9.- Welliver M, Rugari SM. New drug, fospropofol disodium: a propofol prodrug. *AANA Journal.* 2009; 77(4):301-8.
- 10.- Fechner J, Ihmsen H, Jeleazcov C, Schüttler J. Fospropofol disodium, a water-soluble prodrug of the intravenous anesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol). *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(10):1565-1571

**TABLA I. Formulaciones de Propofol comercializadas en España**

<b>Nombre del Medicamento</b>	<b>Titular autorización de comercialización</b>	<b>Excipiente</b>
DIPRIVAN 1% ampolla	ASTRAZENECA FARMACEUTICA SPAIN, S.A.	Aceite de soja y fosfátidos de huevo purificado
DIPRIVAN 1%, jeringa precargada		
DIPRIVAN 2%, jeringa precargada		
DIPRIVAN 2%, VIAL		
DIPRIVAN 1%, vial		
PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml emulsión para inyección o perfusión	FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	Aceite de soja y fosfátidos de huevo purificado
PROPOFOL FRESENIUS 20 mg/ml emulsión para inyección o perfusión		
PROPOFOL LIPOMED 10 mg/ ml FRESENIUS emulsión para inyección o perfusión		
PROPOFOL LIPOMED 20 mg/ml FRESENIUS emulsión para inyección o perfusión		
PROPOFOL -LIPURO 1%	B. BRAUN MELSUNGEN AG	Aceite de soja y lecitina de huevo
PROPOFOL -LIPURO 2% (20 mg/ml) emulsión inyectable		
PROPOFOL -LIPURO 5 mg/ml emulsión inyectable o para perfusión		
PROPOFOL MAYNE 10 mg/ml emulsión para inyección y perfusión	MAYNE PHARMA ESPAÑA, S.L.	Aceite de soja y lecitina de huevo
PROPOFOL MAYNE 20 mg/ml emulsión para inyección y perfusión		
RECOFOL 10 mg/ml emulsión inyectable o para perfusión intravenosa	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER, S.L.	Aceite de soja y lecitina de huevo
RECOFOL 20 mg/ml emulsión para perfusión intravenosa		

## ÁCIDO LÁCTICO

El ácido láctico, o su forma ionizada, el lactato es un compuesto químico que tiene un papel importante en diversos procesos bioquímicos, como la fermentación láctica. Se produce a partir del ácido pirúvico a través de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en procesos de fermentación. El lactato se produce constantemente durante el metabolismo y sobre todo durante el ejercicio, aumentando su concentración cuando la demanda de energía en tejidos (principalmente musculares) sobrepasa la disponibilidad de oxígeno en sangre.

El ácido láctico se emplea como medicamento, conservante alimentario y como ingrediente de cosméticos. Es un líquido almibarado, incoloro o ligeramente amarillento que consiste en una mezcla de ácido láctico, sus productos de condensación como el ácido lactoil-láctico y otros ácidos polilácticos y agua. Se obtiene por fermentación láctica de azúcares o se prepara de forma sintética.

El ácido láctico se utiliza como medicamento en dos formas principales:

- vía intravenosa, como fuente de bicarbonato en el tratamiento de la acidosis metabólica. Forma parte de la solución láctica de Ringer que se utiliza como expansor plasmático.
- Vía tópica, en el tratamiento de las verrugas, a menudo en combinación con ácido salicílico, y en cremas emolientes. También se emplea en el tratamiento de la estomatitis aftosa grave en pacientes inmunosuprimidos. Existen múltiples preparados comercializados en forma de cremas, pomadas, lociones, champús, etc. Además es habitual su preparación en fórmula magistral.

También se encuentra comercializado el ácido poli-L-láctico que es un polímero biocompatible, biodegradable, e inmunológicamente inerte que se utiliza vía subcutánea. Su uso ha sido básicamente en medicina estética como relleno de la atrofia facial habiendo sido aprobado en 2004 por la FDA como tratamiento de la lipoatrofia secundaria al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH y en 2009 en la población general.

Hemos encontrado descripción de dos tipos de reacciones de hipersensibilidad:

- Reacciones adversas tras la administración de ácido poli-L-láctico como relleno en tratamiento de la lipoatrofia del VIH y en población general. Aunque se trata de un producto seguro se pueden producir reacciones tardías granulomatosas en la zona de infiltración tanto en sujetos VIH como en población general (1-5).
- Se ha descrito alguna reacción de hipersensibilidad de contacto a ácido láctico como componente de líquidos para quemar verrugas (6).

## **Conclusiones**

El Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC considera que en la actualidad -a la vista de los artículos revisados- el riesgo de presentar reacciones alérgicas al ácido láctico es muy pequeña y se centra en las de tipo tardío tras administración tópica de ácido láctico y subcutánea de poli-L-láctico. Por lo tanto no existe contraindicación para la administración de estos productos en pacientes alérgicos a proteínas de leche de vaca.

## **Referencias bibliográficas:**

- 1.- Palm MD, Woodhall KE, Butterwick KJ, Goldman MP. Cosmetic use of poly-L-lactic acid: a retrospective study of 130 patients. *Dermatol Surg* 2010;36(2):161-70.
- 2.- Roca B. Adverse drug reactions to antiretroviral medication. *Front Biosci* 2009;14:1785-92.
- 3.- Narins RS. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. *Dermatol Surg* 2008;34:S100-4.
- 4.- Andre P, Lowe NJ, Parc A, Clerici TH, Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7(3-4):171-6.
- 5.- Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Vilardell-Tarres M. Late-onset immune-mediated adverse effects after poly-L-lactic acid injection in non-VIH patients: clinical findings and long-term follow-up. *Dermatology*. 2009;219(4):303-8. Epub 2009 Oct 1.
- 6.- Tabar AI, Muro MD, Quirce S, Olaguibel JM. Contact dermatitis due to sensitisation to lactic acid and castor oil in a wart remover solution. *Contact Dermatitis* 1993;29:49-50.

## AROMAS / ESENCIAS DE FRUTAS

Los aromatizantes y saborizantes son sustancias y/o mezclas de productos naturales o sintéticos destinados a ser incorporados a determinados medicamentos para enmascarar o mejorar las características organolépticas de sabor y olor del preparado. El objetivo de su utilización es aumentar la aceptación por parte del paciente sobre todo en la población pediátrica y geriátrica.

Estos aditivos pueden ser de origen natural o sintético. Los que potencialmente podrían producir reacciones alérgicas serían aquellos de origen natural fundamentalmente los derivados de frutas. Algunos ejemplos de saborizantes que pueden emplearse para enmascarar el sabor de los fármacos incluyen:

- *Sabor dulce: vainilla, frutales, uva, bayas dulces...*
- *Ácido: Limón, lima, naranja, cereza, frambuesa, zarzamora*
- *Salado: Nuez, mantequilla, canela*
- *Amargo: Anís, café, chocolate, menta, cereza, naranja*
- *Metálico: menta*

### Reacciones alérgicas

A pesar de que el número de especialidades farmacéuticas que contienen este tipo de aditivos es muy elevado las reacciones descritas son muy escasas. En general, los aromas de frutas y las esencias de frutas suelen estar modificados químicamente y esto junto con la mínima, por decir algo, cantidad de fruta que se emplea, hace que este tipo de reacciones sean extremadamente raras sobre todo en la industria farmacéutica.

Se ha realizado una extensa búsqueda bibliográfica, tanto en la literatura publicada por Internet como en papel, con escasos resultados. Existe publicado un episodio de urticaria y angioedema inmediatos tras la administración de un preparado de penicilina oral con esencia de plátano en el que se demostró una sensibilización al plátano con buena tolerancia a la penicilina (1). En este caso se encontraron componentes antigénicos en la esencia de banana reconocidos por la IgE específica del paciente. También se ha publicado otro caso de broncoespasmo en relación tanto con la vainilla como la lactosa (2). En este segundo caso, sin embargo, el mecanismo implicado no queda muy claro. En la mayoría de las publicaciones lo que se describe es una exacerbación de la dermatitis atópica en relación con diferentes aditivos alimentarios incluidos los aromas y esencias (3,4,5,6,7).

Existen en la literatura algunos trabajos publicados con productos que se utilizan en la medicina alternativa, o en cremas naturales con ciertas esencias y/o aromas de frutas (mango, kiwi), en los cuales aparecen descritas algunas reacciones adversas. Suelen tratarse de dermatitis de contacto por aceites de frutas elaborados con esencias de frutas, de estandarización dudosa (aceite de naranja, menta, limón, etc) (8,9,10). Los aceites esenciales (denominados así por el aroma) son conocidos sensibilizantes por contacto.

### **Conclusiones:**

El Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC considera que en la actualidad -a la vista de los artículos revisados- el riesgo de los pacientes alérgicos a frutas de padecer reacciones alérgicas inmediatas al ingerir fármacos con aromatizantes y saborizantes naturales es muy bajo.

No obstante, podría solicitarse a los correspondientes laboratorios que tanto en el prospecto como en la ficha técnica indicaran si los saborizantes y aromatizantes tienen un origen natural o sintético.

### **Referencias bibliográficas**

1. Matheu V, Zapatero L, Alcázar M, Martínez-Molero MI, Baeza ML. IgE-mediated reaction to a banana-flavored drug additive. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Dec;106:1202-3.
2. van Assendelft AH. Bronchospasm induced by vanillin and lactose. *Eur J Respir Dis.* 1984;65:468-72.
3. Kumar A, Rawlings RD, Beaman DC. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. *Pediatrics.* 1993;91:927-33..
4. Kanny G, Hatahet R, Moneret-Vautrin DA, Kohler C, Bellut A. Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children. *Allerg Immunol (Paris).* 1994 Jun; 26:204-6, 209-10.
5. Fuglsang G, Madsen G, Halken S, Jørgensen S, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy.* 1994 Jan;49: 31-7.
6. Taylor SL, Dormedy ES. The role of flavoring substances in food allergy and intolerance. *Adv Food Nutr Res.* 1998;42:1-44.

7. Peroni DG, Dall'Agnola A, Piacentini GL, Boner AL. Worsening of atopic dermatitis by hazelnut essence contained in hydroxyzine syrup. *Acta Paediatr.* 2007;96:1710. Epub 2007 Sep 19.
8. De Benito V, Alzaga R. Occupational allergic contact dermatitis from cassia (Chinese cinnamon) as a flavouring agent in coffee. *Contact Dermatitis.* 1999;40:165.
9. Kind F, Scherer K, Bircher AJ. Allergic contact stomatitis to cinnamon in chewing gum mistaken as facial angioedema. *Allergy.* 2010 Feb; 65:276-7.
10. Hershko K, Weinberg I, Ingber A. Exploring the mango-poison ivy connection: the riddle of discriminative plant dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2005