

Open Acces



# LA SENSIBILITZACIÓ AL “GRUP PARA” CONTRAINDICA L’ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS I PRODUCTES QUE EL CONTENEN

Gustavo Perdomo, Teresa Dordal, Ingrid Johanna Gil, Nora Hernández, Estrella Llamas, Paula Ribó, Blanca Andrés, Victoria Cardona, Olga Estesó, Núria Moreno, Ramon Lleontart.

## RESUM

El terme “para-” fa referència a la substitució d’un hidrogen per una altra molècula en la posició del C4 d’un anell aromàtic benzènic. S’anomena “grup para” totes aquelles substàncies que en la seva estructura contenen un anell benzènic amb un grup amino en posició “para”. Existeix la creença de què unes proves epicutànies (“pegats”) positives a algun producte inclòs en l’anomenat grup “para” de la bateria de contactants estàndard (anestèsics locals de tipus èster [mescla caïnes, benzocaïna], parabens, parafenilendiamina [PFD], isopropil-parafenilendiamina [IPPD]) contraindiquen l’administració per via sistèmica de fàrmacs que contenen aquesta estructura en la seva molècula com ara sulfamides, celecoxib o paracetamol. No obstant, aquesta hipòtesi no s’ha pogut comprovar.

## DESMONTANDO MITOS: LA SENSIBILIZACIÓN AL “GRUPO “PARA” CONTRAINDICA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS Y PRODUCTOS QUE LO CONTIENEN

El término “para-” hace referencia a la substitución de un hidrógeno por otra molécula en la posición del C4 de un anillo aromático bencénico. Se habla de “grupo para” para referirse a todas aquellas substancias que en su estructura contienen un anillo bencénico con un grupo amino en posición “para”. Existe la creencia de que unas pruebas epicutáneas (“parches”) positivas a alguno de los productos incluidos en el llamado grupo “para” de la batería estándar de contactantes (anestésicos locales de tipo éster [mezcla caínas, benzocaína], parabenos, parafenilendiamina [PFD], isopropil-parafenilendiamina [IPPD]) contraindican la administración por vía sistémica de fármacos que contienen dicha estructura en su molécula (sulfamidas, celecoxib o paracetamol, por ejemplo). Sin embargo, esta hipótesis no ha podido ser comprobada.

## DEBUNKING MYTHS

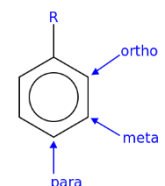
The term “para-” refers to the substitution of one hydrogen by another molecule at the C4 position on a benzene aromatic ring. The term “para” group is used to refer to all those substances that in their structure contain a benzene ring with an amino group in the “para” position. There is a belief that a positive epicutaneous test to any of the products included in the so-called “para” group of the standard patch-test series (local anesthetics of ester type [benzocaine], parabens, paraphenylenediamine [PFD], isopropyl-paraphenylenediamine [IPPD]) contraindicates the systemic administration of drugs that contain this structure in its molecule such as sulfonamides, celecoxib or paracetamol. However, this hypothesis has not been able to be proven.

## DESCRIPCIÓ DEL MITE

En els pacients amb proves epicutànies (“pegats”) positives a “grup para”, cal evitar l’administració de qualsevol fàrmac o producte que contingui aquesta mateixa estructura en la seva molècula: anestèsics locals de tipus èster, PFD, sulfamides, sulfonamides no antibiòtiques, parabens i altres fàrmacs i substàncies relacionades amb l’àcid paraaminobenzoic.

## INTRODUCCIÓ DELS “AL·LÈRGENS” DEL MITE

En química orgànica, el terme “para-” fa referència a la substitució d’un hidrogen per una altra molècula en la posició del C4 d’un anell aromàtic benzènic. Si la substitució es fes en el C2, parlariem de “ortho-” i si fos en el C3 de “meta-” (figura 1)<sup>1</sup>.



Comitè d’Al·lèrgia a Fàrmacs (CAF),  
Societat Catalana d’Al·lèrgia (SCAIC).

Adreça per a correspondència:

Ramon Lleontart Bellfill

Adreça electrònica:  
rllleontart@gmail.com

L'àcid para-aminobenzoic (PABA per les seves sigles en anglès) consisteix en un anell benzènic amb un grup amino en posició "para". Clàssicament s'inclouen en el que s'anomena "grup para" totes aquelles substàncies relacionades amb el PABA a causa de la seva estructura.

El PABA va ser una de les primeres molècules utilitzades com a protector solar, i el fet que produís sensibilització al·lèrgica de contacte va donar la idea de que tots els productes (incloent fàrmacs) que en deriven o el contenen també podrien produir al·lèrgia de contacte (i per extensió, "al·lèrgia en general"), per la qual cosa caldria evitar-los.

Això afectaria els anestèsics locals tipus èster (procaïna, benzocaïna, tetracaïna, butacaïna, etc.), les sulfamides (antibiòtiques, diürètiques i hipoglucemiants orals), alguns additius (parabens, colorants azoics, anilines), fenotiazines, PFD (tints, colorants, accelerants del cautxú), o fins i tot fàrmacs com paracetamol i celecoxib.

Com que a les bateries estàndard de proves epicutànies ("pegats") s'inclouen productes que contenen el *grup para* (PFD, mescla parabens, mescla caïnes, IPPD), pot passar que es diagnostiquin casos d'al·lèrgia de contacte a alguna o algunes d'aquestes substàncies. Si un pacient al·lèrgic a un fàrmac i/o substància del *grup para* fos "etiquetat" d'al·lèrgia a tots els altres del grup, se'l podria privar de fàrmacs potencialment necessaris.

## EVIDÈNCIA

### a. A FAVOR:

Fa 90 anys, Mayer va publicar un treball segons el qual hi havia reactivitat encreuada entre diferents substàncies químiques que tenien en comú una estructura amb una substitució en posició *-para*<sup>2</sup>. Al llarg dels anys es van publicar diversos articles que descrivien aquesta reactivitat encreuada en forma de sensibilització de contacte (prova del pegat positiva) entre benzocaïna, procaïna, PABA, PFD, IPPD, sulfamides i colorants azoics<sup>3-8</sup>.

Arran d'aquests treballs es va introduir el concepte de "*grup para-amino*"<sup>9</sup> i es va estendre la idea de que en cas "d'al·lèrgia" a algun d'aquests components calia evitar qualsevol fàrmac amb una estructura similar, independentment del tipus de reacció presentada, incloent fàrmacs com sulfamides, celecoxib o paracetamol.

D'altra banda, les sulfamides antimicrobianes aplicades de forma tòpica van ser responsables en el passat de dermatitis de contacte<sup>10</sup>, la qual cosa podria explicar resultats positius en la prova del pegat i que s'atribuís aquesta positivitat a la

presència del *grup para* en la seva estructura (d'aquí la suposada reactivitat encreuada).

Finalment, s'ha descrit que una positivitat en la prova del pegat per a PFD i benzocaïna podria ser un marcador d'al·lèrgia tipus IV (no IgE mediada) a sulfasalazina<sup>11,12</sup>.

### b. EN CONTRA:

En els estudis "a favor" el percentatge de reactivitat encreuada és variable i es refereix a resultats positius en la prova del pegat, sense que en general es descriu la rellevància clínica d'aquesta troballa<sup>8,13,14</sup>.

En tot cas, es tracta de sensibilitzacions de contacte (reaccions al·lèrgiques de tipus IV). No s'ha demostrat l'existència d'aquesta suposada reactivitat encreuada en els pacients amb anafilaxi, urticària o angioedema (reaccions al·lèrgiques desencadenades per altres mecanismes immunològics)<sup>15</sup>.

Els casos descrits d'al·lèrgia a celecoxib, paracetamol o sulfamides no antibiòtiques no s'han pogut atribuir al grup sulfonamida que contenen, i les revisions que s'han fet sobre la suposada reactivitat encreuada entre sulfamides antibiòtiques i sulfamides no antibiòtiques (i altres fàrmacs amb estructura similar) han conclòs que no hi ha evidència que existeixi<sup>16-19</sup>.

## POSICIONAMENT

La possibilitat teòrica que un pacient amb sensibilització a alguna substància del *grup para* pugui tenir al·lèrgia a algun altre fàrmac o producte amb el mateix grup per un fenomen de reactivitat encreuada no s'ha comprovat. Per tant, una prova epicutània (prova del pegat) positiva a una substància del *grup para* no contraindica per sí sola i com a norma l'administració per via sistèmica de qualsevol fàrmac o producte que contingui aquesta mateixa estructura en la seva molècula.

## BIBLIOGRAFIA

1. [https://es.wikipedia.org/wiki/Patrones\\_de\\_sustitución\\_en\\_hidrocarburos\\_aromáticos](https://es.wikipedia.org/wiki/Patrones_de_sustitución_en_hidrocarburos_aromáticos)
2. Mayer RL. Die Überempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. Arch Dermatol Syph. 1928;156:331-54.
3. Hjorth N, Wilkinson D, Magnusson B, Bandmann HJ, Maibach H. Glycerol-p-aminobenzoate patch testing in benzocaine sensitive subjects. Contact Dermatitis. 1978; 4: 46-8

4. Fisher AA. Local anaesthetics in contact dermatitis, 3er ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986; pp. 220-7.
5. Mackie BS, Mackie LE. Cross sensitization in dermatitis due to hair dyes. *Aust J Dermatol.*1964;7:189.
6. Schonning L, Hjorth N. Cross-sensitization between hair dyes and rubber chemicals. *Berufsdermatosen.* 1969;17:100.
7. Thomas BR, White AR, McFadden JP, Banerjee P. Positive relationship – intensity of response to p-phenylenediamine on patch testing and cross.reactions with related allergens. *Contact Dermatitis.* 2014;71:98-101
8. Laberge L, Pratt M, Fong B, Gavigan G. A 10-year review of p-Phenylendiamine allergy and related para-amino compounds at the Ottawa Patch test Clinic [Dermatitis.](#) 2011;22:332-4.
9. Bruze M. The chemical basis of para-amino compounds. *Derm Beruf Umwelt.* 1984;32:174-5.
10. Brackett C, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacotherapy.* 2004;24:856-70.
11. Audran MJ, Lepoittevin JP, Pajot C, Martin L. Are paraphenylenediamine and benzocaine relevant markers of sulfasalazine allergy? *Dermatitis.* 2014;25:40-1.
12. Kenani Z, Lahouel I, Belhadjali H, Soua Y, Aouam K, Youssef M, et al. Is p-phenylenediamine a marker of sulfasalazine allergy? *Contact Dermatitis.* 2018; 78: 173-4.
13. Seidenari S, Mantovani L, Manzini BM, Pignatti M. Cross-sensitizations between azo dyes and para.amino compound. *Contact Dermatitis.* 1997;36:91-6.
14. Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs T, Richter G. The spectrum of allergic (cross-)sensitivity in clinical parch testing with “para amino” compounds, *Allergy.* 2002;57:319-22.
15. Martin J. Mitoş en alergia a fármacos. *J Investig Allergy Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 3):24-35.
16. Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of “sulfa” alergy. *Drug Saf.* 2001;24:239-47.
17. Brackett CC. Sulfonamide allergy and cross-reactivity. *Curr Alergy Asthma Rep.* 2017;7:41-8.
18. Lehmann DF. The metabolic rationale for a lack of cross-reactivity between sulfonamide antimicrobials and other sulfonamide containing drugs. *Drug Metab Lett.* 2012;6:129-33.
19. Wulf NR, Matuszewski KA. Sulfonamide cross-reactivity: is there evidence to support broad cross-allergenicity?. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70:1483-94.

**Com citar l'article:** Perdomo G, Dordal T, Johanna G, Hernández N, Llamas E, Ribó P, Andrés B, Cardona V, Esteso O, Moreno N, Leonart R. La sensibilització al “Grup Para” contraindica l'administració de fàrmacs i productes que el contenen. *But At Prim Cat* 2018;36:61.