

Desafios no diagnóstico de hipersensibilidade a inibidores da bomba de prótons

Challenges in the diagnosis of hypersensitivity to proton-pump inhibitors

Data de receção / Received in: 24/08/2016

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/12/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (4): 219-225

Fabília Carolino¹, Diana Silva^{1,2}, Eunice Dias de Castro¹, Josefina Rodrigues Cernadas¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal

² Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

RESUMO

Fundamentos: A incidência de hipersensibilidade (HS) aos inibidores da bomba de prótons (IBP) parece estar a aumentar. As atuais recomendações para a realização de testes cutâneos (TC) com IBP são fracas e baseiam-se em evidência de qualidade moderada. **Objetivos:** Rever os resultados dos procedimentos diagnósticos *in vivo* e avaliar o padrão de reatividade cruzada (RC) em doentes estudados por suspeita de HS aos IBP. **Métodos:** Este estudo é descritivo e inclui os doentes avaliados em Hospital de Dia – Área Específica de Alergia a Fármacos entre janeiro de 2007 e dezembro de 2014, por suspeita de HS aos IBP. Foram revistos os resultados dos testes cutâneos por picada (TCP) e dos testes intradérmicos (TID), para os quais foram usadas as formulações parentéricas de IBP comercialmente disponíveis (omeprazol, esomeprazol e pantoprazol) e, apenas para os TCP, as formulações orais de lansoprazol e rabeprazol. **Resultados:** Foram avaliados 19 doentes (58 % sexo feminino; média idade \pm DP de 51 ± 14 anos) e o IBP mais frequentemente suspeito foi o omeprazol (68 %). No total, 11 doentes (5 com reações imediatas) tiveram TC positivos, 4 deles com positividade para mais do que um IBP. Os 3 doentes com TCP positivos (anafilaxia ao omeprazol) tiveram RC nos TC (1 ao omeprazol/esomeprazol e 2 ao omeprazol/pantoprazol). Em 2 doentes com positividade no TID com omeprazol 4 mg/ml verificou-se posterior tolerância ao omeprazol. A

especificidade calculada dos TC foi de 80 % (IC95 %: 44 %-98 %). **Conclusões:** O omeprazol numa concentração de 4 mg/ml no TID (1/10 da atualmente recomendada) poderá ser irritativa. Não foi possível identificar padrões claros de RC entre IBP.

Palavras-chave: Alergia, hipersensibilidade a fármacos, inibidores da bomba de prótons, reatividade cruzada.

ABSTRACT

Background: The incidence of hypersensitivity (HS) to proton-pump inhibitors (PPI) seems to be increasing. Current recommendations for skin tests with PPI are weak and based on moderate quality evidence. **Aims:** To review the outcomes of in vivo diagnostic procedures and to assess the cross-reactivity (CR) patterns in patients evaluated for suspected PPI HS. **Methods:** This is a descriptive study of patients assessed in the Drug Allergy Unit from January/2007 to December/2014 for suspected PPI HS. We reviewed the outcomes of skin prick tests (SPT) and intradermal tests (IDTs) performed with commercially available parenteral PPI formulations (omeprazole, esomeprazole e pantoprazole); oral presentations of lansoprazole and rabeprazole were also used for SPT only. **Results:** We evaluated 19 patients (58% females; mean age±SD 51±14 years) and the main incriminated PPI was omeprazole (68%). A total of 11 patients (5 with immediate reactions) had positive skin tests, 4 of them to more than one PPI. The 3 patients with positive SPT (cases of omeprazole anaphylaxis) had skin CR (1 to omeprazole/esomeprazole and 2 to omeprazole/pantoprazole). Two patients with positive IDT to omeprazole 4 mg/ml tolerated oral omeprazole posteriorly. Specificity of skin tests was 80% (IC95%: 44%-98%). **Conclusions:** Omeprazol 4 mg/ml may be an irritative concentration for IDTs (1/10 of that currently recommended). No clear CR pattern emerged.

Keywords: Allergy, cross reactions, drug hypersensitivity, proton pump inhibitors.

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são os fármacos que inibem a secreção ácida gástrica com maior potência e são hoje amplamente usados na prática clínica, no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico e da doença ulcerosa péptica, na terapêutica ou prevenção de gastropatia induzida por anti-inflamatórios não esteroides ou corticosteroides, bem como no tratamento de erradicação de *Helicobacter pylori*. Atuam por inibição da ATPase (H⁺/K⁺) das células parietais do estômago, estando disponíveis no mercado nacional as seguintes moléculas: omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol e rabeprazol. A acumulação nas

células parietais determina uma inibição prolongada da secreção ácida superior a 24 horas, tornando-os eficazes numa toma única diária. A posologia varia habitualmente entre os 20 e os 40 mg/dia, embora possam ser necessárias doses bastante mais elevadas, por exemplo na síndrome de Zollinger-Ellison¹. Embora seja viável a opção por um antagonista dos receptores H₂ no caso de HS a IBP, estes são essenciais por exemplo no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*².

Os IBP são muitas vezes usados sem prescrição médica e são habitualmente bem tolerados. Apesar de pouco frequentes, os efeitos adversos destes fármacos podem ocorrer em cerca de 1 % dos doentes³, estando descritos na literatura múltiplos casos de reações de hipersensibi-

lidade (HS) a estes fármacos, a maioria reações imediatas (início até 1 hora após exposição)⁴. Em Portugal, os IBP foram causa de anafilaxia em 1,3 % dos casos reportados ao sistema de notificação nacional de anafilaxia, entre janeiro de 2007 a dezembro de 2010, todos em idade adulta⁵. A incidência das reações de HS aos IBP parece estar a aumentar, o que não será alheio ao facto de haver um uso crescente destes fármacos, frequentemente sem prescrição médica.

Em 2013, Bose *et al.* propuseram um algoritmo de abordagem dos doentes com suspeita de HS aos IBP baseado numa revisão da literatura⁴. A primeira abordagem *in vivo* no diagnóstico de HS aos IBP, como a outros fármacos, particularmente no caso de reações imediatas e de maior gravidade, deverá passar pela realização de testes cutâneos. Pretende-se que estes tenham uma especificidade e uma sensibilidade elevadas, de modo a permitir excluir ou confirmar com elevado grau de certeza o diagnóstico de HS a IBP. Deste modo, poder-se-ia evitar a eventual realização de uma prova de provocação num doente potencialmente alérgico, com o risco de uma possível reação grave.

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar os resultados do estudo *in vivo* e o padrão de reatividade cruzada (RC) em doentes com suspeita de HS aos IBP.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é descritivo e inclui os doentes avaliados no Hospital de Dia da Área Específica de Alergia a Fármacos, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2014, por suspeita de HS aos IBP. Foram consultados os processos clínicos dos doentes e recolhidos dados demográficos, dados relativos à reação suspeita e resultados do estudo alergológico. Foram igualmente revistos os dados dos testes cutâneos e das provas de provocação em controlos voluntários, testados numa fase inicial para validação dos procedimentos realizados aos doentes (previamente à existência de uma recomendação).

A avaliação da reatividade cutânea a diferentes IBP através de testes cutâneos por picada (TCP) e de testes intradérmicos (TID) foi realizada usando as formulações parentéricas de IBP comercialmente disponíveis: omeprazol 4 mg/ml, esomeprazol 20 mg/ml e pantoprazol 4 mg/ml. Foram também usadas, apenas para a realização de TCP, as formulações orais de lansoprazol e rabeprazol sob a forma de comprimidos esmagados e diluídos em soro fisiológico, com as concentrações de 15 mg/ml e 10 mg/ml, respetivamente. Os TID foram realizados exclusivamente com as formulações parentéricas dos fármacos nas concentrações de 1/1000 a 1/1. Os testes cutâneos foram efetuados de acordo com as recomendações do grupo ENDA (*European Network on Drug Allergy*)⁶, com leitura imediata. Em doentes com história de reação tardia foi também feita a leitura tardia dos TID. Nenhum doente fez testes epicutâneos.

Foram ainda realizadas, em doentes selecionados, provas de provocação ou de tolerância por via oral, conforme as orientações do ENDA⁷. Foi obtido o consentimento informado do doente para todos os atos diagnósticos descritos.

RESULTADOS

Durante o período a que se reporta o presente estudo, foram avaliados 19 doentes com suspeita de HS aos IBP. Dois doentes tiveram reação suspeita a mais de um IBP (omeprazol/lansoprazol num caso e omeprazol/pantoprazol noutra). Os fármacos foram prescritos principalmente para tratamento sintomático de dispepsia/epigastria (n=11) ou para erradicação de *Helicobacter pylori* (n=4). As características demográficas e das reações suspeitas encontram-se resumidas no Quadro 1.

Todos os doentes realizaram testes cutâneos com IBP, sendo que 11 tiveram resultados positivos, conforme discriminado no Quadro 2. Dos 6 doentes com história de anafilaxia, 3 (anafilaxia após omeprazol) tiveram TCP positivos e apresentaram reatividade cutânea (nos TCP

Quadro 1. Características demográficas e clínicas dos doentes (n=19) avaliados por suspeita de reações de hipersensibilidade aos inibidores da bomba de protões (IBP).

	n (%)*
Sexo (feminino)	11 (57,9)
Idade (anos)	
Mínimo-máximo	21-74
Média ± desvio-padrão	50,7±14,2
IBP suspeito	
Omeprazol	13 (68,4)
Esomeprazol	4 (21,1)
Pantoprazol	2 (10,5)
Lansoprazol	2 (10,5)
Tipo de reação	
Imediata	8 (42,1)
Tardia	11 (57,9)
Manifestações clínicas	
Urticária‡	9 (47,4)
Anafilaxia	6 (31,6)
Exantema maculopapular	2 (10,5)
Angioedema	2 (10,5)

* Exceto quando indicado de outra forma.

‡ Urticária retardada (n=7).

e/ou TID) a pelo menos dois IBP diferentes (1 ao omeprazol/esomeprazol e 2 ao omeprazol/pantoprazol). Num quarto caso de anafilaxia (após exposição ao lansoprazol), apenas houve positividade no TID com omeprazol. Os restantes 2 casos de anafilaxia (após exposição a omeprazol e esomeprazol, respetivamente) tiveram testes cutâneos negativos.

Relativamente aos doentes com reatividade cutânea cruzada a IBP, para além dos 3 casos já referidos, houve mais um doente com história de urticária retardada (esomeprazol) que teve TID positivos para esomeprazol e pantoprazol – doente n.º 9 do Quadro 2.

Foram ainda realizados testes cutâneos em controlos: 1) 2 controlos não atópicos, expostos ao omeprazol, realizaram TCP e TID com o fármaco puro (4 mg/ml), sem reatividade cutânea; 2) 3 controlos atópicos realizaram TCP e TID (1/100-1/1) com esomeprazol que foram negativos, seguido de prova de provocação oral aberta com o mesmo fármaco, também negativa.

Quadro 2. Resultados discriminados dos testes cutâneos nos doentes avaliados por suspeita de hipersensibilidade a inibidores da bomba de protões (IBP) e com estudo positivo (n=11).

Caso	IBP suspeito	Tipo reação clínica	Manifestações clínicas	TCP#					TID (1/1000-1/1) Y‡		
				Omepr.	Esomepr.	Pantopr.	Lansopr.	Rabepr.	Omepr.	Esomepr.	Pantopr.
1	Omeprazol	Imediata	Anafilaxia	Neg.	Pos.	N.R.	N.R.	N.R.	1/1000 ^T	1/10 ^T	N.R.
2	Omeprazol	Imediata	Anafilaxia	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Neg.	N.R.	Neg.	1/100 ^T
3	Omeprazol	Imediata	Anafilaxia	Neg.	N.R.	Neg.	Pos.	Neg.	1/10 ^T	N.R.	1/1 ^T
4	Omeprazol	Tardia	Urticária	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1/1 ^q	Neg.	Neg.
5	Omeprazol	Tardia	Urticária	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1/1 ^q	Neg.	Neg.
6	Omeprazol	Tardia	Urticária	Neg.	Neg.	Neg.	N.R.	N.R.	1/1 ^q	Neg.	Neg.
7	Omeprazol	Tardia	Urticária/ Angioedema	Neg.	N.R.	Neg.	Neg.	Neg.	1/1 ^q	N.R.	Neg.
8	Omeprazol/ Lansoprazol	Imediata	Urticária	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1/1 ^T	Neg.	Neg.
9	Esomeprazol	Tardia	Urticária	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1/10 ^q	1/10 ^q
10	Esomeprazol	Tardia	Urticária/ Angioedema	Neg.	Neg.	Neg.	N.R.	N.R.	1/10 ^q	Neg.	Neg.
11	Lansoprazol	Imediata	Anafilaxia	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1/1 ^T	Neg.	Neg.

Testes cutâneos por picada. Y Testes intradérmicos (concentrações). ‡ Quando positivos, é apresentada a concentração em que foi obtido resultado positivo. ^T Positivo na leitura imediata (aos 20 minutos). ^q Positivo na leitura tardia (às 48 horas). N.R.: Não realizado. Neg.: Negativo. Pos.: Positivo.

Foi efetuada prova de provocação oral com IBP a 8 dos 19 doentes estudados, nenhuma positiva. Detalhando, foram realizadas provas de provocação oral com o fármaco suspeito (omeprazol) nos três seguintes casos: 1) urticária imediata com testes cutâneos negativos, 2) urticária tardia com testes cutâneos negativos e 3) urticária/angioedema tardia com testes positivos (caso 7 – Quadro 2). Foi ainda confirmada em 5 doentes a tolerância a um IBP alternativo por prova de provocação, conforme se descreve: 3 doentes com TID positivo para o omeprazol 1/1 toleraram o pantoprazol (casos 4 e 6) e o lansoprazol (caso 5) e 2 doentes com estudo cutâneo negativo toleraram o esomeprazol (1 com anafilaxia após omeprazol e outro com angioedema tardio após exposição ao pantoprazol); este último teve também uma exposição acidental subsequente ao pantoprazol, com tolerância.

Houve 2 doentes com TID positivos para o omeprazol (casos 10 e 11) a quem não foi realizada nenhuma prova de provocação por terem tolerado espontaneamente o pantoprazol e o omeprazol, respetivamente.

DISCUSSÃO

O número reduzido de doentes estudados constitui uma limitação do estudo. No entanto, os resultados obtidos após estudo alergológico, baseado nos testes cutâneos e provas de provocação, não corroboram na totalidade a informação que tem sido reportada na literatura relativamente à HS aos IBP.

Começando pela validade dos testes cutâneos, as atuais recomendações do grupo ENDA indicam genericamente como não irritativa para realização dos TCP e TID a concentração de 40 mg/ml em formulações parentéricas destes fármacos⁸. O grau desta recomendação é fraco e baseia-se em evidência de qualidade moderada.

Na presente série, 66,7 % dos doentes com anafilaxia tiveram estudo cutâneo positivo, inclusivamente nos TCP. Dos IBP apenas disponíveis em formulação oral (lanso-

prazol e rabeprazol) e testados exclusivamente por TCP, houve uma única positividade, ao lansoprazol (caso 3); não pode excluir-se que este resultado traduza meramente um efeito irritativo. Adicionalmente, a estandarização dos procedimentos para a realização de TCP com fármacos em formulação oral sólida não é fácil, o que também prejudica a sua validade diagnóstica.

As concentrações máximas testadas com positividade nos TCP e TID foram os 4 mg/ml para o omeprazol, 2 mg/ml para o esomeprazol e 4 mg/ml para o pantoprazol. Dois dos doentes com TID positivo para o omeprazol 4 mg/ml e subsequente tolerância ao omeprazol (um por auto-medicação e outro por prova de provocação oral negativa) poderão indicar um falso positivo do TC, nomeadamente por efeito irritativo desta dose. Não obstante, foram testados para a mesma concentração 2 controlos não-atópicos expostos, com resultado negativo. Alternativamente, a provocação negativa pode justificar-se pela ausência de um cofactor não identificado na reação original e necessário ao seu desenvolvimento.

Adicionalmente, 2 doentes com testes negativos ao suspeito omeprazol (até à concentração máxima de 4 mg/ml) foram submetidos a prova de provocação oral com o suspeito, com resultado negativo. Eventualmente, o episódio de urticária descrito pode não ter tido qualquer relação com o fármaco e sim com uma possível condição não identificada.

Os 5 doentes que realizaram prova de tolerância a um IBP alternativo (esomeprazol, pantoprazol e lansoprazol) e 1 que tolerou espontaneamente um alternativo (pantoprazol) tiveram testes cutâneos negativos para esses fármacos.

A acuidade diagnóstica dos testes cutâneos na HS aos IBP ainda não foi estabelecida em séries extensas. Um estudo multicêntrico de Bonadonna *et al.* fez uma avaliação desta natureza num grupo de 53 doentes com reações imediatas a IBP². Neste trabalho, os testes cutâneos tiveram uma sensibilidade e uma especificidade ajustadas de 61,3 % (IC 25,0 %-87,5 %) e 100,0 % (IC 97,2 %-100,0 %), respetivamente. Na presente série, a especificidade cal-

culada é de 80,0 % (IC95 %: 44,4 %-97,5 %), embora o tamanho reduzido da amostra e o facto de não ter sido possível realizar prova de provocação em todos os casos não permitam a generalização destes resultados.

A maioria das reações suspeitas observadas foi tardia (II em I9). Contanto não tenha sido possível confirmar a sua associação com o IBP, uma explicação possível para esta apresentação tardia poderia ser a exposição “retardada” à molécula através das formulações orais de libertação prolongada disponíveis comercialmente. Nestas reações tardias, a realização de testes epicutâneos com IBP poderia ter acrescentado informação diagnóstica; as concentrações de 10 a 50 % do IBP em vaselina aparentam não ser irritativas⁸.

Existem alguns dados na literatura sobre a existência de RC entre diferentes moléculas do grupo dos IBP, mas nenhum padrão emergiu ainda⁹⁻¹². Os diferentes IBP partilham um anel benzimidazol, com variações na cadeia lateral. A semelhança desta cadeia lateral determina uma maior probabilidade de RC entre os pares omeprazol/pantoprazol e lansoprazol/rabeprazol¹³. Também a proximidade estrutural poderá determinar uma maior probabilidade de RC entre o omeprazol e o seu enantiómero esomeprazol¹².

Na presente série, 2 doentes tinham história de reação com mais do que um IBP: 1) urticária imediata a omeprazol e lansoprazol e 2) urticária tardia a omeprazol e pantoprazol. Neste último, os testes cutâneos com IBP, incluindo os suspeitos, foram negativos; já no primeiro caso (caso 8 do Quadro 2), os testes cutâneos foram positivos apenas para o omeprazol. De outra perspectiva, houve 4 doentes com reatividade cutânea cruzada a IBP: 2 ao omeprazol/pantoprazol, 1 ao omeprazol/esomeprazol e 1 ao esomeprazol/pantoprazol. Não tendo em nenhum destes casos sido realizada prova de provocação oral, não é possível confirmar se tais padrões de RC são reais, mas os resultados poderão eventualmente sugerir perfis de RC adicionais aos referidos. A favor deste facto, encontram-se dados na literatura que indicam a existência de reatividade cruzada,

por exemplo entre omeprazol/lansoprazol¹¹ e omeprazol/lansoprazol/pantoprazol^{9,14}.

Este estudo apresenta limitações importantes. Trata-se de um estudo descritivo, baseado na análise dos resultados de uma pequena amostra de doentes avaliados previamente à realização do estudo. Acabou por não ser possível confirmar/excluir a suspeita inicial de HS a IBP na maior parte dos doentes, já que não foi possível realizar uma prova de provocação diagnóstica na maioria dos casos; muitos destes doentes terão realizado provocação alternativa com o objetivo de se encontrar um IBP seguro e não com o intuito de diagnosticar HS ao IBP em causa. Este facto, a par dos poucos controlos existentes, limita também a interpretação possível dos resultados dos TC e da sua validade diagnóstica, bem como a definição de padrões de RC na amostra estudada.

CONCLUSÕES

Nesta série, o omeprazol numa concentração de 4 mg/ml no TID (1/10 da atualmente recomendada) parece ser irritativa, observação que deverá ser confirmada em séries mais extensas e em estudos multicêntricos, para este e para os restantes IBP, permitindo esclarecer o valor diagnóstico dos testes cutâneos na avaliação dos doentes com suspeita de HS imediata ou tardia a estes fármacos.

Não foi possível, nesta reduzida série, identificar padrões claros de RC entre IBP. Será também importante que futuramente se avalie, em séries maiores, preferencialmente em estudos prospetivos, a eventual existência de perfis de reatividade cruzada entre IBP, possibilitando uma melhor orientação do processo diagnóstico destes doentes. Isto poderia permitir que num doente com reação grave a um ou mais IBP e com HS confirmada por testes cutâneos se pudesse selecionar de forma mais criteriosa um IBP alternativo para ser testado de forma segura por prova de provocação.

Financiamento: Sem apoios financeiros a declarar.

Contacto:

Fabricia Carolino

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Telef. 225 512 100

REFERÊNCIAS

1. Campana D, Piscitelli L, Mazzotta E, Bonora M, Serra C, Salomone L, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Diagnosis and therapy. *Minerva Med* 2005; 96: 187-206.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (2014) Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical Guideline 184. London: NICE. Disponível dezembro 2016 <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG184>
3. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 547-9.
4. Bose S, Guyer A, Long A, Banerji A. Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 452-7.
5. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Anafilaxia induzida por fármacos: Registo Nacional 2007-2010. *Rev Port Imunoalergologia* 2012; 20: 93-107.
6. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
7. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
9. Garmendia Zallo M, Sánchez Azkárte A, Kraemer Mbula R, Liarte Ruano I, Núñez Hernández A, Cid de Rivera C. ¿Existe reactividad cruzada entre inhibidores de la bomba de protones? *Allergol Immunopathol* 2004; 32: 92-5.
10. Porcel S, Rodríguez A, Jiménez S, Alvarado M, Hernández J. Allergy to lansoprazole: Study of cross-reactivity among proton-pump inhibitors. *Allergy* 2005; 60: 1087-8.
11. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, González I, Blasco A, Escudero R, et al. Nine cases of omeprazole allergy: Cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 57-60.
12. Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Clavería L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarín S, Colás Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 157-61.
13. Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabreros MI, González Sánchez LA, Rodríguez Mosquera M, García Cubero A. Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 707-8.
14. González P, Soriano V, López P, Niveiro E. Anaphylaxis to proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol* 2002; 30: 342-43.