

# ¿Existe reactividad cruzada entre inhibidores de la bomba de protones?

M. Garmendia Zallo, A. Sánchez Azkarate, R. Kraemer Mbula, I. Liarte Ruano, A. Nuñez Hernandez y C. Cid de Rivera

Servicio de Alergología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. Spain.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los casos descritos sobre reacciones adversas a los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y análogos) con sospecha de etiología alérgica son escasos, encontrando un total de nueve trabajos en la literatura médica. Únicamente en dos de ellos se ha descrito la existencia de reactividad cruzada entre varios miembros del grupo mediante pruebas cutáneas.

**Caso clínico:** Se trata de una mujer de 24 años que presentó en dos ocasiones prurito y urticaria generalizados, con angioedema facial en un intervalo de 1-2 horas tras la toma de omeprazol por vía oral; en el segundo episodio refiere además sensación de cuerpo extraño en garganta.

**Métodos:** Se realizan pruebas cutáneas por prick e intradermorreacción con omeprazol, lansoprazol y pantoprazol, con resultado positivo para los tres fármacos. No se realiza provocación oral por razones éticas.

**Conclusión:** El desarrollo del cuadro clínico y la positividad de los tests cutáneos sugieren un mecanismo mediado por Ig E. Destaca la validez de las pruebas cutáneas en el diagnóstico de los casos de sospecha de alergia a omeprazol y análogos. Hemos encontrado la existencia de reactividad cruzada entre

los inhibidores de la bomba de protones, mediante la positividad de pruebas cutáneas.

**Palabras clave:** Omeprazol. Lansoprazol. Pantoprazol. Inhibidores de la bomba de protones. Reactividad cruzada. Angioedema. Alergia.

## Cross reactivity among proton pump inhibitors: does it exists?

## ABSTRACT

**Background:** There has been little research into adverse reactions to proton pump inhibitors (omeprazole and its analogs) of suspected allergic etiology. We found nine studies in the medical literature and only two of these describe cross reactivity between proton pump inhibitors detected by skin prick tests.

**Case report:** We present a 24-year-old woman who twice developed total body pruritus and urticaria with facial angioedema 1-2 hours after ingesting an omeprazole capsule. In the second episode the patient also reported the sensation of having a lump in her throat.

**Methods:** Skin prick and intradermal tests were performed with omeprazole, pantoprazole, and lansoprazole, which were positive for the three proton pump inhibitors. For ethical reasons, oral challenge testing was not performed.

**Conclusion:** The clinical picture and the positive skin test results suggest an IgE-mediated mechanism. Skin prick tests may be useful for the diagnosis of cases of suspected allergy to omeprazole and its

### Correspondence:

M. Garmendia Zallo  
Servicio de Alergología  
Hospital de Cruces  
Plaza de Cruces, s/n  
48903 Barakaldo (Bizkaia)  
Tels.: 946 00 64 68 - 653 73 03 20

analogs. We found cross reactivity between three proton pump inhibitors detected by skin tests.

**Key words:** Omeprazole. Lansoprazole. Pantoprazole. Proton pump inhibitors. Cross reactivity. Edema. Allergy.

## INTRODUCCIÓN

El omeprazol y sus análogos son inhibidores de la bomba H/K ATPasa ("inhibidores de la bomba de protones"). Poseen una intensa acción antisecretora ácida gástrica a través de su efecto en las células parietales del estómago. Actualmente hay cuatro miembros del grupo comercializados: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol. Pertenecen a una familia de *benzimidazoles sustitutivos*. Todos ellos contienen un grupo sulfínico en un puente entre los anillos benzimidazol sustitutivo y piridina, lo que les proporciona una estructura muy similar, variando únicamente en ciertos radicales libres.

Son fármacos eficaces en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, incluyéndose junto con otros antibióticos en la terapia de erradicación de *H. Pylori*. En la actualidad son el tratamiento de elección de la esofagitis grave por reflujo. Se dispone ya de una amplia experiencia de uso a lo largo del tiempo, desde su introducción en el mercado en el año 1988.

Por lo general, son medicamentos bien tolerados, siendo sus reacciones adversas leves y reversibles. El efecto adverso más común son los síntomas digestivos, que se da entre el 1,5 y el 3% de los casos. En orden de frecuencia, se han descrito efectos en el sistema nervioso central (cefalea, mareo, somnolencia), elevación de enzimas hepáticas, y erupciones cutáneas: rash, prurito, fotosensibilidad, eritema multiforme y alopecia<sup>1,2</sup>.

Hay dos casos publicados de angioedema asociado a omeprazol<sup>3,5</sup>, uno de ellos atribuido a los excipientes<sup>3</sup>. Respecto a otras publicaciones referidas a efectos adversos de los inhibidores de la bomba H/K ATPasa con sospecha de etiología alérgica, hay tres casos de urticaria<sup>4,6,9,10</sup>; cuatro casos de anafilaxia<sup>5,6,8,9</sup>, y un caso de edema de glotis<sup>7</sup>. En algunos de estos pacientes los estudios se efectuaron con pruebas alérgicas in vivo<sup>5,6,8-10</sup>.

Vamos a exponer un caso de angioedema y urticaria tras la toma de omeprazol, con pruebas cutáneas positivas para dicho fármaco, y también para varios de sus análogos.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 24 años de edad, con reflujo gastro-esofágico de varios años de evolución, sin ningún otro antecedente médico-quirúrgico de interés. En el transcurso de una agudización de su trastorno digestivo, tomó una cápsula de omeprazol FG (20 mg), por vía oral. A las 2-3 horas, empezó a notar prurito palmo-plantar, que seguidamente se generalizó. En pocos minutos, tuvo un brote de urticaria generalizado y angioedema facial, más intenso en labios y párpados. No hubo otra sintomatología concomitante (disnea, disfagia, hipotensión arterial). Acudió a un Servicio de Urgencias Médicas y el cuadro cedió en unas horas al ser tratada con corticoides y antihistamínicos IM.

Mes y medio, volvió a tomar otra cápsula de omeprazol FG, y tras un intervalo de tiempo de 1-2 horas comenzó con un cuadro similar: urticaria generalizada y angioedema, a lo que se añadió sensación de cuerpo extraño en la garganta. En ninguna de las dos ocasiones había tomado al mismo tiempo algún otro medicamento.

Con anterioridad, la paciente había tolerado omeprazol; lo tomó hace aproximadamente cuatro años en un tratamiento de una semana de duración, y posteriormente, de forma intermitente, automedicado.

## ESTUDIO ALERGOLOGICO

Se realizaron pruebas cutáneas por *prick* y vía intradérmica, realizadas en antebrazo. Se utilizó como control positivo fosfato de histamina (1/1.000) para el *prick* y (1/10.000) para la intradermorreacción y como control negativo suero salino fisiológico (0,9%). Igualmente se utilizó suero salino fisiológico como diluyente para los preparados de fármacos. La solución final que sirvió para las pruebas cutáneas con los fármacos fue tamponada para evitar reacciones irritativas.

La interpretación del *prick-test* se realizó considerando como positiva una pápula con el diámetro mayor superior o igual a 3 mm respecto del control negativo, a los 15 minutos. La prueba intradérmica (ID) fue realizada tras evidenciar un *prick-test* negativo, mediante la inyección de 0,05 ml de la solución diagnóstica vía intracutánea. La lectura también se realizó a los 15 minutos, estimando como resultado positivo una pápula con un diámetro mayor de 5 a 10 mm (10 mm o más se considera fuertemente positivo). Estas mismas pruebas se practicaron además a otras seis personas, que sirvieron como controles negativos.

Tabla I

**Casos publicados acerca de reacciones adversas con sospecha de etiología alérgica a omeprazol y derivados. Reactividad cruzada demostrada**

Clínica	Fármaco implicado	Estudio alergológico	Reactividad cruzada
Urticaria <sup>4</sup>	Omeprazol		
Anafilaxia <sup>5</sup>	Omeprazol	POC omeprazol +	
Urticaria, anafilaxia <sup>6</sup>	Omeprazol	PC omeprazol +	
Edema glotis <sup>7</sup>	Lansoprazol		
Anafilaxia <sup>8</sup>	Omeprazol	PC omeprazol + PC lansoprazol +	Por PC
Urticaria	Omeprazol	PC omeprazol +	Por clínica
Anafilaxia <sup>9</sup>	Lansoprazol	PC lansoprazol +	
Urticaria <sup>10</sup>	Omeprazol	PC omeprazol + PC pantoprazol + PC lansoprazol + POC lansoprazol +	Por PC

POC, provocación oral controlada; PC, pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas con omeprazol se realizaron a 20 mg/ml con un preparado a partir de Mopral® vial, para uso intravenoso; los excipientes son edetato sódico e hidróxido sódico, dirigidos a ajustar el pH de la solución. Para testar el lansoprazol (a 20 mg/ml) se realizó un preparado a partir de cápsulas de Opiren®, y para pantoprazol (a 30 mg/ml) se utilizó Pantocarm® vial. Ninguno de los preparados contienen excipientes en común, incluso la solución de pantoprazol no cuenta con excipientes en su composición.

## RESULTADOS

Las pruebas llevadas a cabo y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- *Prick-test* con batería de neumoaérgenos y alimentos, látex y Anisakis: negativo.
- *Prick-test* e ID con omeprazol (Mopral®) a 20 mg/ml: *prick* negativo; ID fuertemente positiva.
- *Prick-test* e ID con lansoprazol (Opiren®) a 30 mg/ml: *prick* negativo; ID positiva.
- *Prick-test* e ID con pantoprazol (Pantocarm®) a 20 mg/ml: *prick* negativo; ID fuertemente positiva.

## DISCUSIÓN

El primer caso publicado que hemos hallado en la literatura médica que relaciona los inhibidores de la bomba de protones, concretamente el omeprazol, con una reacción adversa de tipo alérgico data de 1992<sup>3</sup>. Haeney describe un cuadro de angioedema y urticaria tras la toma de cápsulas de omeprazol; al tomar las cápsulas desprovistas del principio activo, el cuadro clínico se reproduce, por lo que es dudoso que éste sea la causa de la reacción. Otros siete estudios se han sido publicado en los que sí se encuentra hipersensibilidad a omeprazol y a otros inhibidores de la bomba de protones, confirmándose en varios de ellos con estudio alergológico. En tres casos se describe la existencia de reactividad cruzada entre varios miembros del grupo (tabla I).

El caso aquí descrito es el de una paciente que presenta en dos ocasiones urticaria y angioedema tras toma de omeprazol, siendo las pruebas cutáneas positivas a omeprazol, lansoprazol, y pantoprazol. El cuadro que presentó la paciente es muy sugestivo de hipersensibilidad inmediata desencadenada por la toma del fármaco: se repite en dos ocasiones, con un menor intervalo de tiempo y de mayor gravedad en sucesivas tomas. Por el estudio alergológico, se pudo comprobar una hipersensibilidad cutánea de la paciente a omeprazol, lansoprazol y pantoprazol. Se descartó la existencia de dermatografismo al realizar más pruebas con una batería estándar de neumoaérgenos, con resultado negativo.

Los excipientes utilizados en la composición y fórmula de los medicamentos no son considerados susceptibles de ser los causantes de la reacción en la paciente. No hay excipientes en común entre los tres preparados; el preparado de pantoprazol no contiene excipientes.

Al no haberse realizado pruebas in-vitro con los principios activos (PK, *immunoblotting*, *blot-inhibición*), no queda definitivamente demostrada la existencia de un mecanismo Ig E dependiente responsable de la reacción; ésta podría ser anafilactoide, como ocurre con otras sustancias como los contrastes yodados. Sin embargo el omeprazol y sus derivados son fármacos ampliamente usados que deberían mostrar una frecuencia superior de reacciones de este tipo. Las características clínicas y de laboratorio de nuestro caso así como los casos descritos en las publicaciones antes comentados (en los que tampoco se encuentran estudios in-vitro) apuntan hacia la alergia de tipo I como mecanismo etiopatogénico más probable.

En nuestro estudio hemos comprobado que existe reactividad cruzada entre omeprazol y sus análogos. La reactividad cruzada también ha sido descrita por

Natsch et al<sup>9</sup> en un caso de urticaria por omeprazol en un paciente que sufrió después un cuadro de anafilaxia con la inyección intravenosa de lansoprazol. En este paciente no se realizaron pruebas cutáneas. Únicamente dos estudios posteriores demuestran reactividad cruzada mediante pruebas cutáneas positivas a dos (omeprazol y lansoprazol)<sup>8</sup> y a tres componente de este grupo de medicamentos (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol)<sup>10</sup>. Con el estudio de nuestro caso, por segunda vez se ha demostrado que existe reactividad cruzada entre los tres inhibidores de la bomba H/K ATPasa: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol. La similitud en la estructura química de esta familia de medicamentos, puede explicar este fenómeno, común entre los cuadros de hipersensibilidad inmediata de otras familias de medicamentos como los beta-lactámicos.

## CONCLUSIÓN

La existencia de reactividad cruzada entre el omeprazol y sus análogos es un dato importante a tener en cuenta en la práctica clínica diaria. Son fármacos de amplísima utilización en la actualidad. Por otra parte, se están introduciendo cada vez más

principios activos al mercado, con el mismo perfil en su estructura química (rabeprazol, esomeprazol), y por tanto no exentos de producir también reacciones en pacientes sensibilizados a estos medicamentos.

Por todo ello, tras un episodio de reacción alérgica tras la toma de cualquiera de ellos, el ser conocedor de este fenómeno podría evitar accidentes posteriores mediante la no prescripción del resto de los análogos inhibidores de la bomba de protones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nelis GF. Safety profile of omeprazol. Adverse effects with short term treatment. *Digestion* 1989;44(suppl 1):68-76.
2. Mc Tavish D, Buckley MM, Heel RC. Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1991;42:138-70.
3. Haeney MR. Angio-edema and urticaria associated with omeprazole. *Br Med J* 1992;305:870.
4. Schneider S, Hébuterne X, Chichmanian RM, Rampal P. Urticaria liée à l'omeprazole. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:534-5.
5. Bowlby HA, Dickens GR. Angioedema and urticaria associated with omeprazole confirmed by drug rechallenge. *Pharmacotherapy* 1994;14:119-22.
6. Ottervanger JP, Phaff RAS, Vermeulen EGJ, Stricker BHC. Anaphylaxis to omeprazole. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1413-4.
7. Perez Roldan F, Lorda I, Rodríguez E. Lansoprazole and glottis edema. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1995.
8. Galindo PA, Borja J, Feo F, Gómez E, García R, Cabrera M, Martínez C. Anaphylaxis to omeprazole. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:52-4.
9. Natsch S, Vinks M, Voogt A, Mees E, Meyboom R. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors. *Ann Pharmacotherapy* 2000;34:474-6.
10. Gonzalo P, Soriano V, López P, Niveiro E. Anaphylaxis to proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol* 2002;30:342-3.