

C.D. Donado,
M. Armisen*,
B. Juliá de Páramo**,
M. Cuevas***,
M. Sánchez Cano****,
E. Losada†*****

Facultativo Especialista de Área de Alergología en el Hospital del Bierzo. Unidad de Alergia.

*Facultativo Especialista de Área de Alergología en el Hospital de Conxo. Santiago de Compostela. Unidad de Alergia.

**Especialista en Alergología.

***Médico Adjunto del Laboratorio de Inmunoalergia del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

****Servicio de Alergia del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

*****Coordinador del Servicio de Alergia del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Original

Estudio de tolerancia a cefpodoxima proxetil en pacientes con hipersensibilidad a betalactámicos

Objetivos: Se seleccionó de forma aleatoria a un grupo de 30 pacientes (< 65 años) diagnosticados de hipersensibilidad a betalactámicos mediante pruebas cutáneas o provocación controlada para estudiar su tolerancia a cefpodoxima proxetil, una cefalosporina de tercera generación que se administra por vía oral. *Material y metodos:* Se realizaron pruebas cutáneas con penicilina G, amoxicilina, ampicilina, cefpodoxima proxetil, cefalexina, ceftazidima y cefotaxima; simultáneamente se extrajo sangre para la realización de una prueba de liberación de histamina con penicilina G, amoxicilina, ampicilina y cefpodoxima. Se realizó una prueba de tolerancia oral con dosis terapéuticas (200 mg) de cefpodoxima proxetil (Otreon) a simple ciego a 26 pacientes. Se volvió a administrar el fármaco 15 días después. Se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los pacientes. Se utilizaron como controles 36 pacientes que habían tolerado betalactámicos en los 6 meses previos. *Resultados:* Todos los pacientes toleraron con normalidad la administración de dosis terapéuticas de cefpodoxima proxetil. En el estudio se analizan los resultados de las distintas pruebas realizadas tanto *in vivo* como *in vitro*. *Conclusiones:* La tolerancia a cefpodoxima proxetil, una cefalosporina de tercera generación que se administra por vía oral, ha sido buena en pacientes con hipersensibilidad a betalactámicos. Con nuestro estudio apoyamos los datos existentes en la actualidad de que la reactividad cruzada clínica con cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad constatada a betalactámicos es muy escasa. Antes de recomendar su uso es necesario realizar más estudios.

Palabras clave: Cefalosporina. Beta-lactámico. Hipersensibilidad. Alergia. Histamina.

Study of tolerance to cefpodoxime proxetil in patients allergic to beta-lactam antibiotics

Objective: To evaluate the tolerance to Cefpodoxime Pproxetil (Otreon RTM), a third generation cephalosporin, in a group of 30 patients allergic to beta-lactam antibiotics, who had been diagnosed as a result of systemic reactions after challenge tests or by positive skin tests. *Methods:* Skin tests with benzympenicillin, amoxicillin, ampicillin, cefpodoxime proxetil, cefalexine, cefotaxime, ceftazidime and oral challenge tests with cefpodoxime proxetil (200 mg) were performed. Hista-

mine release tests with benzylpenicillin, amoxicillin, ampicillin and cefpodoxime proxetil were carried out. Oral re-challenge tests were performed two weeks later. Written informed consent was given by all patients. Thirty-six patients with good tolerance to beta-lactam over the previous six months were used as controls.

Results: All patients tolerated the cefpodoxime proxetil twice. **Conclusions:** These results indicate that the administering cefpodoxime proxetil to penicillin-allergic patients seems to be safe. Further studies are needed to define the role of cephalosporins in penicillin-allergic patients.

Key words: Cephalosporin. Beta-lactam. Hypersensitivity. Allergy. Histamine.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son la causa más frecuente de reacción adversa a medicamentos mediada por un mecanismo inmunitario. Todos ellos tienen en común la estructura denominada "anillo betalactámico". La importancia del término común betalactámicos (BTLs) radica en la posibilidad de reactividad cruzada entre los miembros del grupo con las implicaciones clínicas que esto conlleva.

Aunque las cefalosporinas (CF) pertenecen a este grupo de fármacos, presentan respecto a las penicilinas diferencias estructurales y relacionadas con su degradación y transformación en el organismo.

Los primeros estudios^{3,4} encaminados a valorar la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas (trabajos realizados *in vitro*) sugerían la existencia de una importante reactividad cruzada entre CF y penicilinas. Sistemáticamente se ha prohibido el uso de todos los betalactámicos a los pacientes en los que se hubiera constatado alergia a alguno de los miembros del grupo. Sin embargo, trabajos más recientes⁵⁻¹¹ apuntan hacia una escasa reactividad cruzada clínica entre las penicilinas y las cefalosporinas y demuestran una amplia variedad de patrones en la respuesta inmunitaria a los betalactámicos entre los individuos¹¹⁻¹⁴.

El objetivo de nuestro trabajo fue valorar la tolerancia a cefpodoxima proxetil¹⁵ (una cefalosporina de tercera generación que se administra vía oral) en pacientes con hipersensibilidad constatada a los betalactámicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se recogió una muestra aleatoria de 30 pacientes entre los diagnosticados de hipersensibilidad a los betalactámicos. A todos ellos se les había remitido por una reacción adversa a medicamentos y el diagnóstico de hipersensibilidad a betalactámicos se había realizado por la existencia de pruebas cutáneas a betalactámicos positivas, pruebas de tolerancia positiva (reacción clínica tras la administración de un betalactámico) o ambas. Se seleccionaron todos los casos en los que estuviera implicada una cefalosporina.

El único criterio de exclusión fue una edad superior a los 65 años.

Una vez realizada la recogida aleatoria de la muestra se excluyó a una paciente por una enfermedad cardiovascular asociada que trataba con betabloqueantes. Tres pacientes rechazaron su inclusión en el estudio.

Para las pruebas cutáneas y la prueba de liberación de histamina (PLH) se utilizó como control positivo al paciente número 26. Este paciente presentó una anafilaxia tras la administración de 25 mg de cefpodoxima v.o. Se utilizaron como controles negativos 36 pacientes que habían tolerado betalactámicos sin problemas en los 6 meses previos al estudio. El grupo de controles se estandarizó atendiendo a las variables sexo, atopia y edad.

MÉTODOS

Se realizaron pruebas cutáneas con penicilina G (PenG), amoxicilina (Ax), ampicilina (Ap), cefpodoxima proxetil (CFP), cefalexina (CX), ceftazidima (CFZ) y cefotaxima (CTX) tanto en *prick* como en intradermorreacción. Simultáneamente se extrajo sangre para la realización de una prueba de liberación de histamina en los basófilos con penicilina G, amoxicilina, ampicilina y cefpodoxima.

Pruebas cutáneas

- Penicilina G utilizada a 10.000 U/ml diluida en solución salina (Antibióticos Farma S.A. Madrid, España).
- Amoxicilina: 20 mg/ml (SB Smithkline Beecham, Madrid, España).
- Ampicilina: 20 mg/ml (SB Smithkline Beecham, Madrid, España).

Tabla I. Concentraciones utilizadas en la prueba de liberación de histamina

Penicilina G	8.000 UI/ml	1.600 UI/ml	320 UI/ml	64 UI/ml
Amoxicilina y Ampicilina	0,16 mg/ml	0,032 mg/ml	$6,4 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	$1,28 \cdot 10^{-3}$ mg/ml
Cefpodoxima	0,24 mg/ml	0,048 mg/ml	$9,6 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	$1,92 \cdot 10^{-3}$ mg/ml

- Cefpodoxima proxetil: 30 mg/ml (principio activo puro facilitado por Grupo Sankio, Pharma España, Madrid, España).

- Cefalexina: 50 mg/ml (Lilly y Dista, Madrid, España).

- Ceftazidima: 100 mg/ml (Glaxo Wellcome SA, Madrid, España).

- Cefotaxima: 100 mg/ml (Hoechst Marion Roussel SA, Barcelona, España).

Todos los preparados se diluyeron en una solución salina.

Control negativo: solución salina fisiológica.

Control positivo:

- *Prick* - Histamina 10 mg/ml (Abelló, Madrid, España).

- Intradermorreacción - Histamina 0,1 mg/ml (Abelló, Madrid, España).

Las concentraciones utilizadas para la intradermorreacción fueron las mismas que para el *prick* en todos los antígenos.

Se consideró positivo en el *prick* una pápula 3 mm superior a la obtenida con la solución salina; en la intradermorreacción se consideró positiva una pápula igual o mayor de 4 mm de la pápula inicial¹⁴.

Prueba de liberación de histamina (PLH) en basófilos

Se realizó mediante un método fluorométrico automatizado¹⁶⁻¹⁸.

Las concentraciones utilizadas para al PLH se reflejan en la tabla I.

Cálculo del porcentaje de liberación de histamina (%LH) de acuerdo con la siguiente fórmula: %LH= (problema-basal/total-basal) *100.

Interpretación de la prueba

Se consideraron sujetos no liberadores aquéllos en

los que la liberación con anti-IgE no alcanzaba el 10%.

Se consideró positiva la liberación con un determinado antígeno¹⁹ cuando:

- Una de las diluciones fuese superior al 13,5%,
- Dos de las diluciones fueran superiores o iguales al 10%,
- Sólo existiera una dilución igual o mayor al 10% (menor del 13,5%) pero se acompañara de dos diluciones del 9,5%.

Administración vía oral de cefpodoxima proxetil (Otreon®)

Se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los pacientes.

Se realizó una prueba de tolerancia oral a simple ciego.

- t0- 1 placebo con lactosa.

- t30'- 1 placebo con 25 mg de cefpodoxima proxetil.

- t60'- 2 placebos con lactosa.

- t90'- 2 placebos con 200 mg de cefpodoxima proxetil.

Tras la última dosis se les mantenía en observación durante 2 horas.

El procedimiento se repitió de forma idéntica pasados 15 días.

En todo el estudio se han cumplido las directrices de la Declaración de Helsinki y de la Asociación Médica Mundial²⁰.

RESULTADOS

Se seleccionó de forma aleatoria a un grupo de 30 pacientes (< 65 años) diagnosticados de hipersensibilidad a betalactámicos mediante pruebas cutáneas o provocación controlada para estudiar su tolerancia a cefpodoxima proxetil, una cefalosporina de tercera generación de administración oral.

Se excluyó a una paciente del estudio por estar en tratamiento con betabloqueantes. Tres pacientes rechazaron participar.

Se realizó una prueba de tolerancia oral controlada a simple ciego con 200 mg de CFP. Quince días después se repitió el procedimiento.

En el grupo de 26 pacientes (15 mujeres y 11 varones), el 15,4% de los sujetos eran atópicos.

La anamnesis de los 26 pacientes se refleja en la tabla II. Todas las reacciones correspondían a reacciones inmediatas o aceleradas.

En el momento en que se realizó el estudio de tole-

Tabla II. Síntomas referidos por los pacientes

ID	F	Diagnóstico	REAC	Tiempo	Atopia	pc(+) en el estudio de tolerancia
1	PEN	PT-AX	U/Ag	17	No	Sí
2	PEN	PT-AX	U/Ag	32	No	No
3	PEN	PT-AX	ANF	35	No	No
4	CTX	PT-CTX	U/Ag	48	No	No
5	CTX	PT-CTX	Rash	28	Sí	No
6	APEN	PC	ANF	27	No	Sí
7	APEN	PC	U/Ag	38	No	Sí
8	PEN	PC	Rash	438	No	No
9	APEN	PT-PG	Rash	24	No	No
10	PEN	RePC	U/Ag	45	No	No
11	CFX	PC	U/Ag	10	No	No
12	APEN	PC	ANF	19	No	Sí
13	PEN	PC	ANF	197	No	Sí
14	APEN	RePC	U/Ag	1	Sí	Sí
15	APEN	PT-AX	U/Ag	35	No	Sí
16	APEN	PC	ANF	22	No	Sí
17	APEN	RePT-AX	U/Ag	47	Sí	No
18	APEN	PC	U/Ag	228	No	Sí
19	CDX	PT-CDX	U/Ag	3	No	No
20	APEN	PC	ANF	4	No	Sí
21	APEN	PC	ANF	7	No	No
22	APEN	PC	ANF	2	No	Sí
23	APEN	PC	U/Ag	12	No	Sí
24	APEN	RePT-AX	Rash	2	No	No
25	APEN	RePC	U/Ag	1	Sí	Sí
26	CFP	PT-CFP	ANF	0	No	No

F: fármaco implicado en la reacción referida en la anamnesis; APEN: aminopenicilina; PEN: penicilina G o V; CFP: cefpodoxima; CTX: cefotaxima; CFX: cefixima; CDX: cefadroxilo. Diagnóstico: prueba diagnóstica que resultó positiva; PC: prueba cutánea positiva, PT administración oral o intramuscular del betalactámico indicado; RePC: reevaluación positiva en la prueba cutánea. RePT: reevaluación positiva en la administración oral o intramuscular del betalactámico indicado. REAC: última reacción clínica presentada; U/Ag: urticaria/angioedema; ANF: anafilaxia. Tiempo: tiempo transcurrido desde la última reacción hasta la realización del estudio de tolerancia. PC(+): prueba cutánea positiva con penicilina G, o amoxicilina, o ampicilina.

rancia a cefpodoxima la mitad de los pacientes presentaban pruebas cutáneas positivas a penicilina G, amoxicilina, ampicilina o varias de ellas (Tabla II).

Todos los pacientes toleraron la administración por vía oral de 200 mg de CFP excepto el paciente número 26 cuya reacción motivo de consulta había sido provocada

por cefpodoxima. En este paciente el diagnóstico de hipersensibilidad a betalactámicos coincide con el estudio de tolerancia. Se utilizó como control positivo.

Los 25 pacientes toleraron la administración oral de dicho fármaco 15 días después. Tampoco hubo ninguna reacción tardía.

Los resultados del estudio de tolerancia (las pruebas cutáneas y la prueba de tolerancia a cefpodoxima) vienen detallados en la tabla III.

No se objetivaron resultados positivos, ni en las pruebas cutáneas en *prick* ni en intradermorreacción, en ninguno de los controles con cefpodoxima ni con el resto de las cefalosporinas.

El paciente número 6, cuyas pruebas cutáneas con amoxicilina y ampicilina en *prick* fueron superiores a 15 mm con seudópodo, presentó resultados positivos en la intradermorreacción con todas las cefalosporinas probadas salvo ceftazidima. Toleró CFP por vía oral con normalidad.

Los resultados de la prueba de liberación de histamina en basófilos vienen detallados en la tabla IV.

Los dos pacientes con pruebas cutáneas positivas con CFP presentaban uno la PLH positiva y el otro negativa. El paciente que había presentado una anafilaxia leve tras la administración de CFP tuvo una PLH positiva con CFP.

DISCUSIÓN

Existe una amplia variedad de patrones de reconocimiento de los betalactámicos. Además de la descripción clásica de la hipersensibilidad a betalactámicos^{1,2} (donde la fracción antigénica relevante es el anillo betalactámico) se han descrito después la hipersensibilidad a betalactámicos dependiente de la cadena lateral^{7-9,12,13} y más recientemente el grupo de la Fundación Jimenez Díaz ha descrito la existencia de hipersensibilidad a betalactámicos en donde la fracción alergénica relevante no es el anillo betalactámico ni la cadena lateral¹¹.

Otro factor a valorar en la interpretación de los distintos patrones de respuesta inmunitaria encontrados en los pacientes con hipersensibilidad a betalactámicos es el tiempo²¹⁻²⁴ (la sensibilidad se reduce con el paso del tiempo). Hecho relevante desde el punto de vista práctico dado que la necesidad de un derivado betalactámico en estos pacientes no coincide habitualmente con el momento en que son diagnosticados.

El grupo de pacientes seleccionado pretende ser fiel

Tabla III. Resultados I

ID	Pruebas cutáneas con Betalactámicos							Prueba de tolerancia (administración oral)	
	Pen G	Ax	Ap	CFP	CX	CFZ	CTX	1 ^a	2 ^a
1	ID(+))ID(+)	Neg	Neg	ID(+))ID(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
2	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
3	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
4	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
5	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
6	(+)	(+)	(+)	ID(+)	ID(+)	Neg	ID(+)	Neg	Neg
7	(+)	(+)	Neg	Neg	ID(+)	Neg	Neg	Neg	Neg
8	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
9	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
10	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
11	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
12	ID(+)	ID(+)	(+)	Neg	Neg	Neg	ID(+)	Neg	Neg
13	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
14	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
15	Neg	ID(+)	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
16	Neg	ID(+)	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
17	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
18	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
19	Neg	Neg	Neg	Neg	ID(+)	Neg	Neg	Neg	Neg
20	(+)	ID(+)	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
21	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
22	(+)	ID(+)	ID(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
23	(+)	(+)	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
24	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
25	(+)	(+)	(+)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
26	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	ANF	NR

ANF: anafilaxia; Pen G: penicilina G o Bencilpenicilina; Ax: amoxicilina; Ap: ampicilina; CFP: cefpodoxima; CX: cefalexina; CFZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; ID (+): positiva en intradermorreacción; Neg: negativo, NR: no realizado.

reflejo (muestra) de la población global de alérgicos a betalactámicos.

El 100% de nuestros pacientes (1-25) toleró con normalidad la administración de una cefalosporina de tercera generación oral, cefpodoxima proxetil. Estos resultados concuerdan con los de Novalbos¹¹ en 2001.

Además toleraron 15 días después una segunda administración sin incidencias. En ninguno de los estudios de tolerancia a cefalosporinas en pacientes con alergia a betalactámicos publicados hasta la fecha se han realizado segundas provocaciones con las cefalosporinas. Tras la comprobación de tolerancia a una CFS en un paciente con alergia a BTLS confirmada no sabemos que ocurrirá en el futuro con las sucesivas administraciones de esa u otras CFS. ¿Se modificará la respuesta inmunitaria del sujeto y se producirá un cuadro clínico de hipersensibilidad en la siguiente exposición? La tolerancia por segunda vez de cefpodoxima proxetil 15 días después de la primera administración permite apuntar que la administración de esta cefalosporina no parece inducir ningún cambio inmunitario relevante en los pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos.

Los cuatro pacientes (4, 5, 11 y 19) que sufrieron reacciones con cefalosporinas toleraron con absoluta normalidad cefpodoxima. Hay que destacar la tolerancia de los pacientes 4 y 5 en los que el fármaco implicado era cefotaxima, cuya cadena lateral R1 es similar a la R1 de la cefpodoxima con una diferencia mínima en la cadena R2.

Las técnicas *in vitro* utilizadas inicialmente^{3,4} para valorar la existencia de reactividad cruzada entre cefalosporinas y penicilinas sobrestimaban esta circunstancia. La técnica *in vitro* utilizada por nosotros, la PLH, también parece sobrestimar la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas.

De acuerdo con la bibliografía⁵⁻¹¹, las pruebas cutáneas con betalactámicos no han sido útiles para predecir la tolerancia o no a nuestra cefalosporina. En el momento en que se realizó la provocación oral controlada con cefpodoxima proxetil la mitad (13 de 26) de los pacientes presentaban pruebas cutáneas con penicilina, Ax, Ap o combinaciones de ellos positivas. El paciente con hipersensibilidad a cefpodoxima presentó pruebas cutáneas negativas con betalactámicos.

Tabla IV. Resultados II

	Pruebas cutáneas	Prueba de Liberación de histamina			
		PC (+)	PLH PEN	PLH AX	PLH AMP
1	Sí	(+)	Neg	(+)	(+)
2	No	Neg	Neg	Neg	Neg
3	No	Neg	(+)	(+)	(+)
4	No	Neg	Neg	Neg	Neg
5	No	Neg	Neg	Neg	Neg
6	Sí	(+)	(+)	(+)	Neg
7	Sí	NL	NL	NL	NL
8	No	NL	NL	NL	NL
9	No	(+)	(+)	(+)	(+)
10	No	(+)	(+)	(+)	(+)
11	No	NL	NL	NL	NL
12	Sí	Neg	(+)	Neg	(+)
13	Sí	Neg	(+)	Neg	Neg
14	Sí	Neg	Neg	Neg	Neg
15	Sí	Neg	Neg	Neg	Neg
16	Sí	Neg	Neg	Neg	Neg
17	No	Neg	Neg	Neg	(+)
18	Sí	Neg	Neg	Neg	Neg
19	No	NL	NL	NL	NL
20	Sí	Neg	Neg	(+)	Neg
21	No	(+)	(+)	(+)	Neg
22	Sí	NL	NL	NL	NL
23	Sí	Neg	Neg	Neg	Neg
24	No	Neg	Neg	(+)	(+)
25	Sí	Neg	(+)	(+)	(+)
26	No	(+)	Neg	Neg	(+)

PEN: penicilina G o Bencilpenicilina; AX: amoxicilina; AMP: ampilicina; CFP: cefpodoxima; PLH: prueba de liberación de histamina; PC: prueba cutánea con penicilina G, amoxicilina o ampilicina positivo.

Tampoco la prueba cutánea con cefpodoxima fue útil para detectar la sensibilización. El único sujeto que no toleró CFP tuvo unas pruebas en *prick* e intradermorreacción con CFP estrictamente negativas.

El significado de las pruebas cutáneas positivas con otras cefalosporinas distintas a la CFP es incierto debido a que no se han realizado provocaciones controladas con ellas.

Las concentraciones de CX y CTX utilizadas para la intradermorreacción están en el límite para producir un efecto irritante. Sistemáticamente causaban molestias subjetivas (quemazón o escozor) tanto en pacientes como en controles. Aunque no producían pápulas que pudieran considerarse positivas (según el criterio elegido en nuestro trabajo¹⁴) es recomendable utilizarlas a menor concentra-

ción. Sin embargo, en el caso de CFP y CZ son muy adecuadas. En ningún sujeto control se observaron reacciones irritativas y su aplicación no causaba ninguna molestia.

Nuestro trabajo apoya la idea de que la tolerancia a las cefalosporinas en los pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos es mucho mejor de lo que inicialmente se creía. Sin embargo, antes de poder recomendar la utilización de cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad constatada a los betalactámicos es necesario realizar más estudios, sobre todo de tolerancia a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Siempre en el recuerdo. A nuestro querido Dr. Eloy Losada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mandell GL, Sande MA. Agentes antimicrobianos (continuación), penicilinas y cefalosporinas. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman. Sexta edición. Editorial panamericana. Cap 50:1106-1139.
- Álvarez E, Ibáñez MD, Cuesta J. Alergia a la penicilina y otros betalactámicos. Tratado de Alergología e inmunología clínica. Tomo VII. Alergología clínica V. 1ª edición. S.E.A.I.C. 1986. Cap 7:211-236.
- Levine BB, Redmon AP, Fellner MJ, Voss HE, Levyska V. Penicillin allergy and the heterogeneous immune responses of man to benzylpenicillin. Journal of Clinical Investigation 1966; 45: 1895-1906.
- Assem ESK, Vickers MR. Test for penicillin allergy in man. Immunology 1974; 27: 255-269.
- Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. J Allergy Clin Immunol 1982; 69: 238-244.
- Saxon A, Beall GN, Rohr RS. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med 1987; 107: 204-215.
- Blanca M, Vega JM, García J, Carmona MJ, Terrados S, Avila MJ, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillin: study of the incidence in subjects allergic to betalactams. Clin Exp Allergy 1990; 20: 475-481.
- Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporins. Allergy 1994; 49: 108-113.
- Sastre J, Quijano LD, Naovalbos A, Hernández G, Cuesta J, De Las Heras M, et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and good tolerance of penicillin. Allergy 1996; 51: 383-386.
- Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sanchez

- F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 177-183.
11. Novalbos A, Sastre J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombin C, Quirce S. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 438-443.
12. Adkinson NF. Side chain specific beta-lactam allergy. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 445-447.
13. Blanca M. The contribution of the side chain of penicillins in the induction of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 562-563.
14. Blanca M, Fernández J, Miranda A, Terrados S, Torres MJ, Vega JM, et al. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 83: 381-385.
15. Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime Proxetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44: 889-917.
16. Siraganian RP. An automated continuous flow system for the extraction and fluorometric analysis of histamine. *Anal Biochem* 1974; 57: 383-394.
17. Wilhelms OH. An improved automated fluorometric method for the determination of histamine. *J Immunol Methods* 1980; 36: 221.
18. Moneo I, Bootello A, Hinojosa M, Alcover R. Nuevos avances en la determinación de histamina automatizada. *Allergol et Immunopathol* 1980; Supl VII: 311-314.
19. Díaz DC. Utilidad del Test de Histamina por Basófilos en el diagnóstico de hipersensibilidad a betalactámicos. Tesis Doctoral. 1997. Departamento de M. Interna, Universidad de Alcalá de Henares.
20. Asociación Médica Mundial. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos (Declaración de Helsinki). *Handbook of Declarations. World Medical Association, SI*, 1985; 32-58.
21. Díaz C, Armisen M, Quirce S, López L, Sánchez M, Losada E. Importancia de la re-evaluación diagnóstica en el estudio de hipersensibilidad a betalactámicos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995; 10: 317-324.
22. Levine BB. Allergy to penicillin. *N Engl J Med* 1967; 276: 352.
23. Parker JP, Parrinello JT, Condemi JJ, Rosenfeld SI. Penicillin re-sensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 213-217.
24. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramón E. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5Pt1): 918-924.