

(1) 20

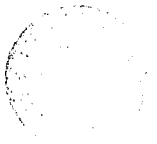


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**URTICARIA CRONICA. REVISION DEL TEMA
ESTUDIO DOBLE CIEGO SOBRE LA VALORACION
DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA DEL KETOTIFENO
EN LA URTICARIA CRONICA IDIOPATICA,
REALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO, S. S. A.**



TEMA DE TESIS RECEPCIONAL

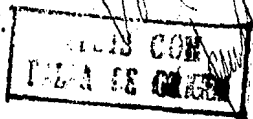
PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DRA. ANA MARCELA HERNANDEZ LUGO



MEXICO, D. F.



1985

[Handwritten signatures and initials]



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
CONCEPTO	3
ANTECEDENTES HISTORICOS	5
EPIDEMIOLOGIA	7
ETIOLOGIA Y CLASIFICACION	10
TIPOS DE URTICARIA	12
FISIOPATOLOGIA	34
HISTOPATOLOGIA	51
PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS	53
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	60
TRATAMIENTO	66
KETOTIFENO	79
ENSAYO CLINICO	86
OBJETIVOS	86
MATERIAL Y METODOS	86
RESULTADOS	88
CONCLUSIONES	118
BIBLIOGRAFIA	120

I N T R O D U C C I O N

La Urticaria es una de las grandes víctimas del desinterés médico por una enfermedad frecuente. La prueba de esto es fácil de apreciar. Si se presenta ante una sociedad científica el tercer caso mundial de la enfermedad X, inmediatamente el auditorio presta gran atención. Si al contrario se revisa un tema concerniente a una enfermedad frecuente, el ponente tendrá que hacer un gran esfuerzo para mantener la atención de su público.

Lo banal, de hecho, no interesa. ¿Y que más banal que la Urticaria?. Casi un cuarto de la población la ha tenido, la tiene, o la tendrá. Y a fuerza de tener ante nosotros una enfermedad tan conocida, llegamos a veces a perder el contacto con ella, paradójicamente, lo cual conduce a una gran ignorancia sobre el tema.

La Urticaria es una enfermedad común pero frustrante, tanto para el enfermo como para el médico tratante, quién raramente encuentra la causa. Dicha frustración radica en la comprensión de los mecanismos patogénicos, la etiología frecuentemente no detectable y la terapéutica frecuentemente insatisfactoria. En los últimos años se han hecho progresos para un mejor entendimiento y manejo de esta entidad.

Uno de los propósitos de este trabajo, es revisar algunos de estos recientes avances, con particular énfasis en la patogenesis, etiología, diagnóstico y tratamiento de la Urticaria.

Ante el problema de que muchos pacientes con Urticaria Crónica responden mal a los antihistamínicos habituales, trabajos previos (11), (86), (89), me sugirieron la posibilidad de en-

sayar el Ketotifeno en un grupo de pacientes afectos de esta enfermedad en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S.A.

Por lo que en la segunda parte de este trabajo, se analizarán los resultados de un estudio doble ciego para valorar la utilidad del Ketotifeno en el tratamiento de la Urticaria Crónica Idiopática.

C O N C E P T O

Etimológicamente el término Urticaria deriva del latín "urtica", que quiere decir ortiga (27). El concepto de Urticaria ha sido definido, según diversos autores, en los siguientes términos:

"Síndrome reaccional caracterizado por la aparición de ronchas de cualquier tamaño, en diferentes sitios, en el que el prurito es la regla". A. Sadl, (93).

"Cuadro sindromático caracterizado por la aparición de ronchas o elementos papulo edematosos significativamente pruriginosos, denominados habones y que pueden hacer su aparición en forma aguda, brusca, intempestiva, o bien por estarse presentando en forma constante durante un tiempo variable". M. Magaña, (65).

" Urticaria corresponde a un patrón de reacción de la piel caracterizado por ronchas transitorias, edematosas y con frecuente aclaramiento central. Angioedema es el término usado para describir ronchas gigantes con involucro de membranas mucosas". E. Monroe, (76,77)

" La Urticaria se puede definir como la aparición de elevaciones cutáneas eritematosas, pruriginosas que se blanquean con la presión, indicando la presencia de vasos sanguíneos dilatados y edema". A. Kaplan, (52).

" Erupción edematosa, transitoria y circunscrita de la piel, generalmente pruriginosa, que desaparece en algunas horas, no excediendo las 48 hrs.". R. Warin, (110).

En resumen, se puede concluir que la Urticaria es un síndrome reaccional de la piel cuya característica es la aparición de ronchas pruriginosas que indican la presencia de vasos sanguíneos dilatados y edema en la dermis superficial. El Angioedema es similar a la Urticaria, con la diferencia de que el edema involucra el tejido celular subcutáneo, por lo que el edema es su manifestación principal y puede comprometer mucosas.

La Urticaria y el Angioedema pueden ocurrir aisladamente o coexistir. Aunque estas dos entidades pueden ser vistas en conjunción, no deben considerarse como sinónimos. En la siguiente tabla se destacan sus características distintivas:

	URTICARIA	ANGIOEDEMA
Inicio	Agudo (las lesiones aparecen en minutos)	Subagudo (las lesiones evolucionan en horas)
Signos y Síntomas	Ronchas, prurito, eritema	Edema localizado, ardor, sensación quemante
Duración	Horas	De horas a días
Histopatología	Dilatación de vasos sanguíneos, edema tisular	Dilatación de vasos sanguíneos, edema tisular
Localización	Dermis Superficial	Dermis Profunda y sobretodo tejido celular subcutáneo

ANTECEDENTES HISTORICOS

La Urticaria fue claramente identificada desde la antigüedad. Hacia el año 45 A.C., Celsus un noble romano quién escribió importantes tratados de medicina y agricultura, dedicó su sexto libro al estudio de las enfermedades de la piel, utilizando el término de aspritudo para la Urticaria.

Los médicos árabes le llamaron essera. Durante los siglos XVII y XVIII diversos autores usaron numerosos nombres para denominar esta enfermedad.

Thomas Sydenham (1624-1684) quizá el clínico más grande de su época, clasificó a la Urticaria con las erisipelas. Joseph Lieutend (1703-1780) le llamó porcellana. F. Sauvages (1706 - 1767) le llamó scarlatina urticata. Antoine Charles Lorry (1726-1783) un gran pionero en la Dermatología Francesa, confundió la Urticaria con el prurigo, y fue Willan (1757-1812) quién marcó la diferencia.

Se considera que el primer autor que utilizó el término Urticaria fue el vienés Johann Peter Frank (1745-1821) en su libro escrito en 1792: "De curandis Hominum Morbis Epitome". No obstante, el diccionario inglés Oxford, afirma que el término Urticaria fue usado por primera vez en inglés en 1771 en la edición original de la Enciclopedia Británica realizada por una "sociedad anónima de caballeros de Escocia".

Willian Heberden (1710-1801) en su libro "Commentaries on the History and Cure of Diseases", dedicó un capítulo a la enfermedad llamada essera o nettle rash, en donde hace una magnífica descripción de la Urticaria: "... las pequeñas elevaciones sobre la piel en el nettle rash, aparecen frecuentemente

en forma involuntaria, especialmente si la piel se frota y raramente permanece muchas horas en el mismo lugar, y algunas veces no por muchos minutos. No hay parte del cuerpo exento - de ellas, lo que lleva a una angustia intolerable a raíz de - la intensa comezón".

El término Urticaria fue adoptado por Robert willan (1757-1812) y hacia la mitad del siglo XIX era de uso general en Europa, a pesar de los esfuerzos de Alibert (1768-1837) por llamarle cnidosis.

Willan y Bateman (1813) clasificaron a la Urticaria dentro de los exantemas (Exantemata), concentrándose en la morfología y en la necesidad de una descripción acuciosa, reconocieron seis formas: Urticaria Febriles "causada por ciertos alimentos ofensivos al estómago como la langosta, etc., en consecuencia de peculiar idiosincracia " ; Urticaria Evanida, más frecuente en mujeres que hombres siendo los ataques breves, pero la duración total de la enfermedad persistía por meses o años ; Urticaria Perstans, en la que las ronchas persistían 2 a 3 semanas; Urticaria Conferta, en la que las ronchas eran confuentes; Urticaria Subcutánea, "una especie de nettle rash doloro so"; y la Urticaria Tuberosa.

La Escuela Francesa encabezada por Alibert (1768-1837) clasificaba a la Urticaria, llamada cnidosis o erytheme mamellé (eritema mamelado) dentro de los eritemas, los cuales formaban parte de un gran grupo de dermatosis eczematosas.

El término urticaria papular es inherentemente contradictorio ya que una roncha urticariana no es una pápula, por lo que - por algún tiempo hubo cierta confusión para diferenciar el pródigo de la urticaria. Bateman (1813) le llamó lichen urticatus. Otros le llamaron strophulus infantum, pródigo simple

agudo de Brocq, etc. Jonathan Hutchinson (1879) mencionó que el término urticaria papulosa podría usarse como sinónimo de pródigo por insectos, pero no de urticaria.

Con respecto a las primeras descripciones de lo que ahora conocemos por angioedema, el primer reporte escrito corresponde a Marcello Donato (1538-1607) quien lo relacionaba aparentemente con la ingestión de huevos. Robert Graves (1796-1843) de Dublin, lo mencionaba como edema agudo circunscrito. Perroud (1869) en París, reportó cinco casos de "inflamación - congestiva efímera de la piel". Cuntz (1874) de Weisbaden reportó cuatro casos de "edema recurrente", John Laws Milton (1820-1898) le llamó urticaria gigante.

Heinrich Quincke, reportó en 1882, estando conciente de que muchos otros autores habían ya descrito esta entidad incluyendo a Willan. Fue un compañero de Quincke, Félix Mendel - (1862-1925) quien en 1902 utilizó el epónimo de "Edema de - Quincke". El término de edema angioneurótico fue acuñado por Strubing en 1885. William Osler (1850-1920) diferenció el - angioedema hereditario como una entidad distinta. (87).

EPIDEMIOLOGIA

EDAD: La Urticaria es más frecuente después de la adolescencia con su mayor incidencia en la 3a. y 4a. décadas de la vida.

SEXO: Se presenta en ambos sexos con igual frecuencia, aunque algunos autores refieren que es ligeramente más frecuente en la mujer (77).

RAZA: La Urticaria se presenta en cualquier raza.

LOCALIZACION GEOGRAFICA Y EPOCA DEL AÑO: Algunos autores refieren, que estos factores son importantes en las urticarias por hipersensibilidad dependientes de IgE, ya que pueden favorecer la exposición al alérgeno involucrado (99).

OCUPACION: Cualquiera, aunque en ciertos tipos de Urticaria, - como la Urticaria por Contacto, se ha visto con cierta frecuencia en ciertos oficios como el de cocinero, etc.

INCIDENCIA: Existen múltiples reportes al respecto. Según Monroe (77), del 15% al 20% de la población general experimenta al menos un episodio de Urticaria o Angioedema durante su vida. Sin embargo, otros autores reportan cifras más bajas. En Suecia se encuentra una frecuencia del 1.85% en la población general; en Inglaterra entre el 7% y el 15%; en Africa es del 2.25%, etc. (16): En un estudio estadístico de 1,203 pacientes comparado con un grupo control sano, se encontró que del 1% al 2% de los pacientes en la Consulta Externa Dermatológica tenían Urticaria o Angioedema (100). Lo cual indica que sólo una minoría de los pacientes afectados por esta enfermedad acuden a la consulta especializada.

Champion (16) reporta en un estudio de 554 pacientes con Urticaria, que el 49% presenta tanto Angioedema como Urticaria, el 11% sólo Angioedema y el 40% únicamente Urticaria.

Cuando la Urticaria dura de unos cuantos días a seis semanas, se designa arbitrariamente como Urticaria Aguda, y es en este tipo de Urticaria donde la causa es usualmente detectable. Cuando la Urticaria persiste más de seis semanas (algunos autores refieren ocho semanas), se habla de Urticaria Crónica - cuya causa no se puede determinar en el 75% de los casos (17, 77).

En estudios de seguimiento se ha visto que el 50% de los pacientes con Urticaria Crónica siguen teniendo lesiones activas después de 6 meses y que el 20% continúa con sintomatología incluso después de 10 años (16).

En la década de los 60's algunos reportes aislados de Johnson y Mekee sugirieron una incidencia aumentada de Urticaria en pacientes con Dermatitis Atópica, Asma y Fiebre del Heno. No obstante, largas series de pacientes (16) con Urticaria y grupos controles no lograron demostrar que la incidencia de atopía fuera mayor en los pacientes con Urticaria que en la población general.

En un estudio reciente de Harris y col. (45), se observó el curso natural de la Urticaria Crónica en la población infantil. El estudio incluyó 94 niños (de los 3 a los 15 años). En 15 niños (15.8%) se pudo demostrar una causa subyacente: Urticaria al Frío, Hepatitis, Sinusitis, Alergia a alimentos, Artritis Reumatoide Juvenil y LES. El seguimiento a un año en 52 pacientes reveló una duración media de la sintomatología de 16 meses, con el 58% de los niños libres de síntomas después de 6 meses o más, mientras que el 42% restante continuaba teniendo síntomas recurrentes. Los autores indican que la etiología de la Urticaria Crónica en los niños en su mayor parte no se puede determinar, pero que el pronóstico en general es favorable y que siempre se deberá considerar como una probable causa subyacente, un problema infeccioso o una enfermedad autoinmune.

ETIOLOGIA Y CLASIFICACION

A mediados del siglo XIX la opinión de muchos autores sobre la etiología de la Urticaria se basaba únicamente en observaciones clínicas. La mayoría de ellos suponía la existencia del factor idiosincracia, de características constitucionales propias, o bien de factores emocionales. Hebra (1816-1880) notó cierta analogía entre la ingestión de algunos alimentos o drogas y la causa de la Urticaria. El mismo autor mencionaba también como probables causas: parasitosis intestinal, emociones, idiosincracia e incluso "cambios patológicos en los órganos sexuales femeninos", clasificando a la Urticaria dentro de las angioneurosis.

Armand Trousseau (1801-1864) notó cierta semejanza entre la patogénesis del Asma y la Urticaria, clasificando a esta última dentro de las "neurosis". Por algunos años prevaleció el concepto de clasificar a la Urticaria y el Angioedema dentro de las neurosis vasomotoras sensoriales.

En 1903 Charles Richet (1850-1935) descubrió el mecanismo de la Anafilaxia al estudiar la Enfermedad del Suero (que se acompaña de Urticaria), lo que le valió el Premio Nobel. Por su parte, Sir Henry Hallet Dale (1875-1968) descubre la histamina en 1910, (87,110).

A raíz de estos valiosos descubrimientos y muchos otros más - hemos llegado a reconocer un sin número de causas que pueden ocasionar este síndrome reaccional.

A continuación se enumeran las causas productoras de Urticaria conocidas hasta el momento actual.

CLASIFICACION ETIOLOGICA

1. REACCIONES A DROGAS
2. ALIMENTOS
3. ALERGENOS (Ingeridos, Inhalados, o Por Contacto)
4. REACCIONES TRANSFUSIONALES
5. INFECCIONES E INFESTACIONES
6. PICADURAS O MORDEDURAS DE INSECTOS
7. AGENTES FISICOS :
 - Urticaria al Frío
 - Urticaria Colinérgica
 - Dermografismo
 - Urticaria a la Presión
 - Angioedema Vibratorio
 - Urticaria Solar
 - Urticaria Acuagénica
 - Urticaria al Calor
8. ENFERMEDADES SISTEMICAS :
 - Enfermedad del Suero
 - Enfermedades del Tejido Conectivo
 - Vasculitis Urticarianas
 - Endocrinopatías
 - Malignidad
 - Mastocitosis
9. ENFERMEDADES HEREDITARIAS:
 - Angioedema Hereditario
 - Urticaria al Frío Familiar
 - Deficiencia de la Carboxipeptidasa
 - Deficiencia del Inactivador de C₃b
 - Amiloidosis con Sordera y Urticaria
10. FACTORES PSICOLOGICOS
11. URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

(45,48,50,52,62,63,75,77,
94,95,103,104)

Con respecto a la clasificación de la Urticaria, existen varias formas para clasificarla, de acuerdo al criterio que se quiera utilizar.

Se acaba de mencionar la Clasificación Etiológica aceptada en la literatura reciente.

En relación a la Evolución Natural de la enfermedad, la dividen en:

Urticaria Aguda	:	Menor de 6 semanas	(52,77,95)
		Menor de 2 meses	(110,17)
Urticaria Crónica:		Mayor de 6 semanas	(77,95)
		Mayor de 2 meses	(110,17)

Desde el punto de vista de la Etiopatogenia, se ha clasificado en:

Urticaria Alérgica	(17,93,110)
Urticaria No Alérgica	(17,93,110)

Otros autores la dividen en:

Urticarias Inmunológicas	(34)
Urticarias No Inmunológicas	(34)

Existiendo algunos otros que mezclan criterios etiológicos y mecanismos fisiopatológicos que prácticamente repiten los conceptos mencionados.

TIPOS DE URTICARIA

A continuación se analizarán con detalle las causas enumeradas en la Clasificación Etiológica.

URTICARIA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS.

Los fármacos son la causa más comunmente reconocida de Urticaria y Angioedema, sobre todo en su forma aguda. La exposición a estos agentes farmacológicos puede ser por la vía oral, rectal, parenteral, tópica, inhalada o incluso vaginal. Aunque la administración parenteral produce estas reacciones con mayor facilidad (33). La relación temporal entre la exposición a la droga y la reacción urticariana varía de minutos a horas o incluso algunos días, dependiendo básicamente de los mecanismos por medio de los cuales las drogas producen su efecto (95).

En una revisión reciente sobre reacciones adversas a medicamentos (107), se menciona que las erupciones exantemáticas representan el 46% de las farmacodermias: la Urticaria y el Angioedema 23%; el Eritema Pigmentado Fijo 10%; Eritema Multiforme - 5.4% y el resto 15%, lo cual destaca la importancia de la Urticaria dentro de este gran capítulo.

Las drogas pueden inducir Urticaria y Angioedema a través de los siguientes mecanismos:

- 1) Hipersensibilidad Inmediata mediada por IgE (Tipo I en la clasificación de Gell y Coombs). Ejm. Penicilina.
- 2) Formación de Complejos Antígeno-Anticuerpo (Tipo III), con activación del complemento y liberación de histamina. Ejm. Enfermedad del Suero.
- 3) Degranulación directa de la célula cebada con liberación de histamina. Ejm. analgésicos opiáceos, tiamina, quinina, pilocarpina, polimixina B. Todo esto implica mecanismos no alérgicos.
- 4) Activación del Complemento independiente del anticuerpo. Ejm. Reacciones al material de contraste usado en radiología.
- 5) Alteraciones del metabolismo del Acido Araquidónico. Ejm. - Aspirina (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas). (95).

Es importante señalar que una sola droga puede inducir más de una reacción. Tal es el caso de la Penicilina que puede producir Urticaria tanto por hipersensibilidad tipo I como tipo III. (33,95).

Prácticamente casi todos los medicamentos pueden producir Urticaria y Edema Angioneurótico. Dentro de los más frecuentes destacan: las penicilinas y derivados; sulfonamidas; aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides; tetraciclinas; barbitúricos; cloranfenicol; opiáceos (codeína, demerol, morfina); fenoftaleína; materiales de radiocontraste; derivados proteínicos animales como insulina, hormona adrenocorticotrófica, extractos tiroideos; diuréticos, etc. Otras drogas que también se mencionan son: estreptomina, eritromicina, hidantoinatos, nitrofuranos, meprobamatos, etc. Existen reportes de Urticaria al Frío inducidos por griseofulvina, (93 - 95).

Este cuadro puede ir desde una Urticaria leve con unas cuantas ronchas, hasta el temido choque anafiláctico con edema angioneurótico, espasmo bronquial y edema de la glotis con muerte inminente si no se atiende al paciente en forma adecuada (93).

El choque anafiláctico secundario a la administración de penicilina se ha estimado que ocurre con una frecuencia del 0.002% (33).

Hay que recordar que algunas veces los antibióticos, como la penicilina, pueden ir en algunos alimentos como la leche, cuando las vacas con mastitis son inyectadas con este fármaco. La cerveza puede ser otra causa de Urticaria por la presencia del penicillium en los productos de la fermentación.

Algunos estudios recientes (77,103) han demostrado que del 20% al 40% de los pacientes con Urticaria Crónica empeoran cuando toman aspirina. Dichos pacientes también exhiben una mayor frecuencia de Urticaria con indometacina, ibuprofen, ácido mefenámico, así como a la tartrazina (colorante amarillo) y derivados del ácido benzóico, que se utilizan como colorantes y conservadores respectivamente en alimentos y medicamentos (112).

Es muy importante tener esto en mente, porque algunos antihistamínicos poseen estas dos últimas sustancias mencionadas y resulta paradójico su uso en la Urticaria (3).

Trabajos de Aldrige y col. (3) muestran que la tartrazina se encuentra presente en: el clorhidrato de hidroxicina (tabletas 25 mg); clorhidrato de tripolidina; en el maleato de para-bromodilamina, etc. Los antihistamínicos que contienen benzoatos como conservadores son: maleato de parabromodilamina (elixir) y el clorhidrato de tripolidina (jarabe).

Los antihistamínicos que no contienen dichas sustancias que pueden agravar la Urticaria son: clorhidrato de difenhidramina (cápsulas), clorhidrato de hidroxicina (tabletas - 10 mg), ciproheptadina (jarabe), maleato de para-bromodilamina (tabletas), clorhidrato de tripolidina (tabletas), etc.

En un reporte reciente de Warin y Smith (112) refieren que estas reacciones a la tartrazina en pacientes con Urticaria sólo se presentan en la fase activa de la enfermedad, pero no en los periodos asintomáticos. Por lo que creen que el peligro de estas sustancias se ha exagerado un poco.

URTICARIA INDUCIDA POR ALIMENTOS.

Ciertos alimentos son causa común de Urticaria, sobre todo en su forma aguda y raramente en su variedad crónica. La relación temporal entre la exposición al alimento y la reacción urticariana varía de minutos a horas (95).

Los alérgenos responsables de la Urticaria inducida por alimentos pueden ser de tipo proteico, colorantes, preservativos, etc.(77). La ruta de exposición ante el alérgeno en los alimentos, por regla general, es al ingerirlos, aunque la inhalación o el simple hecho de tocar un antígeno potente (como las proteínas del pescado y las nueces) puede precipitar reacciones adversas en individuos altamente sensibilizados.

Las reacciones alérgicas tipo I que más frecuentemente se ven son las inducidas por: nueces, pescados, mariscos, huevos, chocolate y aldehídos alifáticos (presentes en el ajo y algunos productos de la combustión al hervir o freír los alimentos). Tales reacciones ocurren minutos después de haber ingerido el alimento y el agente causal generalmente es fácilmente reconocido por el paciente.

Las reacciones tardías mediadas por IgE (95) ocurren horas después de la exposición y se han visto en caso de ingesta de: cereales, leche, huevo, papas, carne de ternera, carne de puerco, legumbres y naranjas. En este caso es un poco más difícil identificar al alimento sospechoso.

Algunos alimentos tienen un efecto farmacológico liberando histamina y pueden causar Urticaria y Angioedema como un fenómeno dosis dependiente. Esta intolerancia no inmunológica se ve con la ingestión de grandes cantidades de: fresas, huevos, langosta, langostinos, etc. (95).

Como se había mencionado en algunos casos de Urticaria y Angioedema, la causa rídica en aditivos sintéticos en los alimentos como: salicilatos, benzoatos, colorantes azo del tipo de la tartrazina, levaduras, ácido cítrico, etc.

URTICARIA INDUCIDA POR ALERGENOS.

Los alérgenos inhalados son una causa rara de Urticaria y - Angioedema, pero existen reportes bien documentados. El paciente generalmente refiere exacerbaciones durante cierta - época del año, sobre todo cuando hay sensibilidad al polen del pasto, árboles, arbustos y ciertos hongos saprófitos. - En otros casos no se observa dicho patrón estacional cuando el alérgeno se encuentra por ejemplo en el polvo casero, - plumas, pelajes de animales, etc. Notablemente, en los individuos sensibles a los aero-alérgenos existen antecedentes alérgicos de rinitis, asma o conjuntivitis.

La URTICARIA POR CONTACTO se refiere a la Urticaria produci da en el sitio donde la piel se pone en contacto con ciertos alérgenos. Tres posibles mecanismos se encuentran involucrados en su producción: inmunológicos, no inmunológicos e inclasificables. El mecanismo inmunológico es parte del espectro de hipersensibilidad inmediata (67). El mecanismo no inmunológico refleja una liberación directa de mediadores, como es en el caso de la Urticaria por Contacto inducida por codeína, histamina, ésteres del ácido nicotínico, dimetilsul fóxido, etc. En la Urticaria por Contacto el grado de sensibilización del paciente y la cantidad del antígeno determinarán que sólo ocurra en su forma localizada (Urticaria - por Contacto), o bien lleve a manifestaciones generalizadas que incluyen angioedema, asma e incluso el shock anafiláctico (67).

A continuación se da una lista de los contactantes más frecuentes en la Urticaria por Contacto.

Acrílicos	Dimetilsulfósido	Plantas
Algas y Líquenes	Emetina	Pólenes
Aldehídos alifáticos	Formaldehido	Papas
Artrópodos	Jabones	Saliva Animales
Aspirina	Lindano	Seda
Barniz de Uñas	Mentol	Shampoos
Cáscara cítricos	Neomicina	Sprays
Cefalosporinas	Nueces	Tintes
Clara de huevo	Penicilina	Zanahorias
Clorpromazina	Perfumes	Etc.
Desodorantes	Pasta Dientes	

(32,95,115)

Algunos autores (115) consideran Urticaria por Contacto a cuatro formas de Urticarias Físicas: Urticaria al Calor Localizada, Urticaria al Frío Adquirida, Urticaria Solar y - la Urticaria Acuagénica.

URTICARIA INDUCIDA POR REACCIONES TRANSFUSIONALES.

Se han reportado casos de Urticaria y Angioedema secundarios a casos de incompatibilidad a grupo ABO, siendo estas reacciones del tipo II (citotóxicas). Las reacciones del tipo I y III han ocurrido al transfundir plasma fresco, factor VIII, y crioprecipitados. También se han visto casos secundarios a "contaminantes" de la sangre o productos de ésta (proteínas o haptenos). (95).

URTICARIA INDUCIDA POR INFECCIONES E INFESTACIONES.

El mecanismo a través del cual se ha visto cierta relación entre las infecciones e infestaciones y la Urticaria se cree que sea inmunológico: tanto reacciones de tipo I como de tipo III. La Urticaria se ha visto asociada a enfermedades virales, bacterianas, fúngicas y a parasitosis. La Urticaria se ha visto en la etapa prodrómica de virosis como la Hepatitis B y la Mononucleosis Infecciosa. Se ha reportado hasta en un 25% de los pacientes con Hepatitis B, - llamandole algunos autores "urticaria amarilla" (95).

En un reporte reciente (106) de 114 pacientes con Urticaria Crónica se vió que el 17.6% presentaba marcadores del virus de la Hepatitis B positivos en el suero. En el 15.3% se encontraron anticuerpos contra el virus de la Hepatitis B (anti-HBs) y el 2.4% se vió que tenían presente el antígeno de superficie (HBsAg) y fue en estos pacientes que se estableció el diagnóstico de Hepatitis Crónica Persistente. Por lo tanto, la frecuencia de infección previa de Hepatitis B en este grupo de pacientes, fue varias veces mayor que la reportada en grupos controles es decir, en la población general.

También se ha reportado que el 6% de pacientes con Mononucleosis Infecciosa pueden presentar Urticaria en la fase prodrómica. En la edad pediátrica se ha visto relacionada a infecciones virales por virus coxsackie, etc.

Las infecciones bacterianas también se han ligado al desarrollo de Urticaria y Angioedema. Varios reportes anecdóticos han citado la resolución definitiva de la Urticaria al curar abscesos dentales (104), sinusitis e incluso casos de vesícula biliar gangrenosa (52). También se han mencionado infecciones del tracto genitourinario, amigdalitis, etc.

También se han reportado cierta asociación con infecciones fúngicas: dermatofitosis, candidiasis, etc., aunque en la mayor parte de los casos puede ser coincidental (95).

Las Parasitosis en asociación a la Urticaria y el Angioedema incluyen: ascariasis, esquistosomiasis, triquinosis, fasciolosis, filariasis, strongiloidosis, anquilostomiasis, etc., (52,95). Recientemente se publicó un caso de Urticaria asociada a Escabiiasis (116). Se menciona que la presencia de eosinófilos, IgE elevada y el cuadro clínico deben hacer sospechar el diagnóstico (76,94,95,20).

URTICARIA ASOCIADA A PICADURA O MORDEDURA DE INSECTOS.

La Urticaria o el Angioedema debidos a la picadura de insectos, arañas, e incluso serpientes, puede ocurrir por mecanismos inmunológicos como en el caso de la sensibilización a los himenópteros (abejas, avispas, hormigas, etc.) o bien por mecanismos no inmunológicos (activación del complemento) como en ciertos casos de venenos de serpientes. No obstante, no se debe confundir con la mal llamada "urticaria papular" que es el conocido prúriga por insectos (87,95).

URTICARIA SECUNDARIA A AGENTES FISICOS.

En este gran grupo de las llamadas URTICARIAS FISICAS, la característica patognomónica es su constante reproducibilidad por su estímulo respectivo.

URTICARIA AL FRIO. (1-2) (41). Existen dos formas una familiar o hereditaria y una forma adquirida. La forma familiar de la Urticaria al Frío es poco frecuente y presenta un patrón autosómico dominante (77). Puede ser de tipo inmediato o mediato. La de tipo inmediato ocurre dentro de los primeros 30 minutos posterior a la exposición al frío y se asocia frecuentemente a fiebre, escalofrío y artralgias. La de tipo mediato ocurre de 9 a 18 hrs. después de la exposición generalmente como angioedema localizado. La Urticaria al frío adquirida puede ser primaria o esencial y secundaria.

La Urticaria al frío esencial es la más frecuente de este tipo. Como es de esperarse tiene un patrón estacional definido ya que los síntomas se exacerban en el Invierno. No hay predominancia de edad ni sexo. Generalmente aparece unos cuantos minutos después del estímulo (sin manifestaciones generales) puede ser en forma de Urticaria o Angioedema, asociado a prurito generalmente localizado al sitio de contacto con el

frío, aunque los síntomas son máximos si el área que ha sido expuesta se calienta (52). Típicamente los pacientes experimentan dicha sintomatología al estar a la intemperie en días fríos. También se puede presentar al sostener objetos fríos, al comer o beber alimentos fríos que pueden ocasionar edema de labios y raramente de lengua y laringe. La exposición total del cuerpo a temperaturas frías, como por ejemplo al nadar puede causar una liberación masiva de mediadores que lleva a la hipotensión (52,95). Ya que se han reportado algunos casos fatales por ahogamiento (por hipotensión) inducido por el frío, se deberá advertir a los pacientes que el nadar es peligroso para ellos.

También la Urticaria al frío adquirida puede ser secundaria o estar asociada a otras entidades como: crioglobulinemia, criofibrinogenemia, hemoglobinuria paroxística al frío, enfermedades del tej. conectivo, neoplasias linfohematopoyéticas, así como asociada a deficiencia de C₂ (2,76,95).

URTICARIA COLINERGICA. Representa del 5% al 7% de todos los casos de Urticaria y usualmente empieza en la adolescencia (48). Es inducida por el calor, el ejercicio, la sudoración, la ansiedad, stress emocional e incluso por baños calientes, (52,76,95). Característicamente las ronchas son de pequeñas dimensiones de 1-3 mm, múltiples, con eritema circundante, raramente son más grandes y pueden ser confluentes. Aparecen en tronco y luego se diseminan a miembros y cuello, raramente afecta la cara. La duración de la erupción varía de 30 minutos a algunas horas.

Algunos pacientes pueden presentar síntomas secundarios a estimulación colinérgica como lagrimeo, sudoración, diarrea, etc. (51). La Urticaria Colinérgica puede recurrir por periodos de meses o años y posteriormente tiende a un mejoramiento

to espontáneo (48). Se han reportado casos aislados de Urticaria Colinérgica asociados a Angioedema (57), y otros de Urticaria Colinérgica inducidos por frío (50). Otros autores han reportado casos en donde un mismo individuo ha presentado posterior al ejercicio físico: U. Colinérgica, Angioedema y broncoespasmo, así como episodios anafilactoides. En dichos pacientes se ha encontrado niveles de histamina elevados (61). Recientemente se ha reportado una variante de la U. Colinérgica en cuatro pacientes a la que se le llama Eritema Colinérgico Persistente, que consiste en un rash macular en tronco y extremidades que es pruriginosa y se exacerba con el ejercicio y los baños calientes (80).

La U. Colinérgica se debe a la liberación de acetilcolina a partir de las fibras nerviosas colinérgicas que inervan la musculatura lisa por medio de las neuronas parasimpáticas, y las glándulas sudoríparas a través de los nervios simpáticos (52). Existe evidencia del involucro de un reflejo neurogénico que se hace evidente con la siguiente maniobra: si la mano del paciente se sumerge en agua caliente con un torniquete aplicado a la parte distal de la parte sumergida, no se produce urticaria ni angioedema. Pero si se quita dicho torniquete, sí se desarrolla lo anterior (95). Por lo que se puede concluir que primero se registra una percepción central del cambio de temperatura con un reflejo eferente subsecuente que al liberar acetilcolina induce este tipo de Urticaria.

Se ha especulado que este tipo de Urticaria sea producida cuando los receptores para la acetilcolina de las células cebadas son estimulados, resultando en una elevación del GMPc intracelular con la consecuente liberación de histamina (76).

URTICARIA A LA PRESION. Se caracteriza por edema profundo, localizado, generalmente doloroso y eritematoso después de la

aplicación sostenida de presión sobre la piel (88,99). Los pacientes típicamente relacionan la aparición de este tipo de Urticaria o Angioedema, sobre la región glútea y espalda después de haber estado sentados varias horas; sobre las plantas después de caminar; o debajo de prendas de vestir apretadas, como cinturones, tirantes de ropa interior etc. (52,95). Aunque las lesiones son causadas por la presión directa sobre la piel, estos pacientes no tienen dermografismo (52). El inicio de las lesiones puede ser inmediato (minutos después del estímulo) o retardado (de 4 a 6 horas hasta 24 horas) (95). También ocasionalmente se han reportado síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, náuseas, etc., en la variante retardada, (102). Experimentalmente se ha visto aumento de los niveles de histamina en las ronchas producidas en algunos pacientes de la variedad retardada (100).

ANGIOEDEMA VIBRATORIO. Es una entidad extremadamente rara. Puede ser familiar y en este caso el patrón de herencia es autosómico dominante, o puede también acompañarse de Urticaria Colinérgica. Ocurre unos minutos después de la aplicación de un estímulo vibratorio a la piel. Se ha detectado aumento en los niveles de histamina al provocar este tipo de angioedema experimentalmente en el laboratorio (76,95).

URTICARIA SOLAR. Es una rara enfermedad que se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente en la 3a. y 4a. décadas de la vida. Se produce ante la mínima exposición de la piel ante las radiaciones ionizantes solares, tanto del espectro visible como del rango de la luz ultravioleta (48). Típicamente el prurito aparece primero alrededor de los 30 seg. después de la exposición seguido por la presencia de lesiones urticarianas 1 a 3 minutos después, las cuales desaparecen en 1 a 3 horas. Cuando se exponen a la luz solar

amplias zonas del cuerpo, pueden producirse síntomas sistémicos, incluyendo: hipotensión y asma (52). También aquí se ha descrito un tipo de Urticaria Solar retardado en el que las lesiones se desarrollan de 18 a 72 hrs. después de la exposición al sol.

De acuerdo al tipo de longitud de onda que induce las lesiones urticarianas, se ha dividido la Urticaria Solar en seis tipos diferentes como se muestra a continuación:

Tipo	Longitud de Onda (nm)
I	280 - 320
II	320 - 400
III	400 - 500 (transf. pasiva -)
IV	400 - 500 (transf. pasiva +)
V	280 - 500
VI	405

(41,52,95).

El tipo VI de la Urticaria Solar, corresponde a la Protoporfiria Eritropoyética (PPE), cuando una de sus manifestaciones es la Urticaria. En este tipo de Urticaria Solar se ha visto que la activación del complemento juega un papel importante en su patogénesis, así como la elevación de la protoporfirinas (95).

URTICARIA ACUAGENICA. Es extremadamente rara, aunque se ha visto con más frecuencia en adolescentes (95). Se caracteriza por pequeñas ronchas pruriginosas que semejan a las de la U. Colinérgica, posterior al contacto con el agua, independientemente de su temperatura. Los pacientes pueden tomar agua sin presentar reacciones adversas. Una adecuada prueba -

de provocación consiste en colocar en el antebrazo del paciente una compresa húmeda posterior a lo cual aparecerán las lesiones urticarianas (15).

URTICARIA AL CALOR. Es otra rara forma de Urticaria que aparece unos minutos después a la exposición o contacto con objetos calientes. Se ha sugerido en algunos casos, activación del sistema del complemento por la vía alterna (42).

DERMOGRAFISMO O URTICARIA FACTICIA. Literalmente significa escribir (graphos) en la piel (dermo). No debe ser confundida con la Urticaria y Angioedema a la Presión, los cuales se originan al existir una presión sostenida en un tiempo variable (95).

La respuesta normal de la piel cuando se talla firmemente se denomina la triple respuesta de Lewis y consiste en una línea roja inicial en 3 a 15 seg. (dilatación capilar) seguida de un reflejo axónico con extensión del eritema (dilatación arteriolar) y culmina al reemplazar lo dicho anteriormente por una roncha (transudado del plasma a través de vasos dilatados). El eritema y la roncha desaparecen en unos minutos. La triple respuesta de Lewis se puede encontrar entre un 25% y 50% de la población normal.

El Dermografismo ocurre cuando la roncha lineal de la triple respuesta es mayor que el eritema ocasionado por el reflejo axónico (117).

Las variantes clínicas del Dermografismo son las siguientes: D. Simple y Sintomático, D. Folicular, D. Retardado, D. Colinérgico, D. Precipitado por Frío, D. Inducido por Ejercicio, D. Rojo, D. Amarillo. Se ha hablado también del D. Blanco y del D. Negro los cuales no se asocian a Urticaria.

D. SIMPLE Y SINTOMATICO. Es aquel que se acompaña de moderado prurito. La prevalencia de este tipo de dermatografismo en la población general es de aproximadamente 4.3% (basándose en estudios de 2,813 sujetos normales a los cuales se les frotó la piel con una pluma de punta roma aplicando una presión de 4,900 gr/cm² (54).

Al frotar firmemente la piel con un objeto ligeramente puntigudo se produce una roncha lineal de 2 a 3 mm o más de ancho entre 1 y 3 minutos, produciéndose también un eritema circundante que se extiende 5 a 10 mm más allá de la lesión inicial. La roncha alcanza su máximo tamaño a los 6 o 7 minutos y empieza a desaparecer entre 10 y 15 minutos, para desaparecer completamente a la media hora. Se menciona que prurito puede ser más intenso cuando el paciente está cansado o ansioso.

También el dermatografismo se puede hacer evidente al hacer ejercicio asociado a trauma como la gimnasia, football e incluso se ha visto al restregarse los párpados, al secarse con la toalla o al besar (117).

El signo de Darier en la Urticaria Pigmentosa se considera por algunos autores como una forma de dermatografismo (117).

El D. Simple ocasionalmente se ha reportado en asociación con la ingesta de medicamentos (penicilina, barbitúricos, aspirina, codeína, etc.), a picaduras de insectos, a escabiasis, al embarazo, etc. En estos casos el dermatografismo sólo dura de días a semanas (58). En general el D. Sintomático dura hasta 2 años o más y tiende a disminuir a medida que pasa el tiempo (110,117).

D. FOLICULAR. Descrito recientemente, consta de la aparición de pequeñas pápulas urticarianas foliculares al frotar la piel

y desaparecen en 45 minutos. Algunos autores han encontrado mayor densidad de mastocitos alrededor del folículo piloso en esta entidad (117).

D. RETARDADO. Clínicamente es similar al D. Sintomático, desapareciendo al principio en 20 minutos para reaparecer a las 3 o 6 horas, alcanzando un máximo a las 5 horas. La duración total de esta reacción puede tardar de 24 a 48 hrs. Se acompaña de sensación de ardor y existe leve dolor. Se ha sugerido un desorden del metabolismo de las prostaglandinas para explicar este fenómeno (117).

D. COLINERGICO. Se presenta después de un aumento de la temperatura corporal, y se caracteriza por pequeñas ronchas de 1 a 2 mm pruriginosas, siguiendo un patrón lineal, rodeadas de una zona de eritema. Aquí como en la U. Colinérgica, el mediador es la acetilcolina.

D. PRECIPITADO POR FRIO. Se ha visto asociado a casos de U. al frío (117).

D. INDUCIDO POR EJERCICIO. Se ha reportado 1 caso de D. inducido por ejercicio extremo asociado a U. al frío y asma bronquial.

D. ROJO. Este término se ha usado para describir una banda eritematosa sobre un ligero edema difuso que aparece después de frotar la piel, en contraste al dermatografismo ordinario en donde se utiliza un "razguño" con un objeto puntiagudo para evocarlos. Es más frecuente en mujeres de la 1a. a la 5a. décadas de la vida. Aparece de 1 a 2 minutos después de frotar la piel y alcanza su máximo a los 5 minutos. El eritema puede durar hasta 1 hora. Más frecuente en el tronco y generalmente no es pruriginoso. Cuando a estos pacientes se les

razguña, en lugar de aparecerles una roncha, sólo presentan eritema. Su pronóstico es bueno mejorado las dos terceras partes de los pacientes en seis meses.

D. AMARILLO. Se ha reportado un caso de un paciente que cursó con una hepatopatía no especificada, desarrollando ictericia, en que apareció un tipo de dermatografismo en donde la parte central era más amarilla, y con eritema circundante. Se dedujo que los pigmentos biliares fueran la causa de dicha reacción en la piel (117).

Los dos últimos tipos de dermatografismo que se mencionarán, no se asocian a la Urticaria, pero se comentarán para completar el tema.

D. BLANCO. Se refiere al blanqueamiento de la línea eritematosa inicial producido por la triple respuesta de Lewis, cuya anchura es mayor que la línea roja inicial. Este fenómeno tarda aproximadamente 15 seg. El blanqueamiento puede persistir hasta 20 minutos. Es frecuente en pacientes con Dermatitis Atópica, en Dermatitis Alérgica por Contacto, Eritrodermia, Pitiriasis Rubra Pilaris, Eritrodermia Psoriática, D. - Seborrética, Liquen Plano Diseminado, etc. Se piensa que sea secundario a una respuesta vascular anormal que causa vasoconstricción (117).

D. NEGRO. Es un mal término ya que nunca se producen ronchas. Denota la presencia de líneas oscuras, negro-verdosas en la piel en contacto con anillos, correas de reloj, brazaletes, y otros metales, etc., en donde se han aplicado previamente ciertos cosméticos o polvos inorgánicos. El resultado es la decoloración de la piel por la abaración de metales como el oro, plata, platino, etc., sobre polvos del tipo del óxido de zinc, o titanio con depósitos de las partículas del metal sobre la piel (117).

URTICARIA ASOCIADA A ENFERMEDADES SISTEMICAS.

Aunque la asociación de Urticaria y Angioedema con varias enfermedades sistémicas se ha reportado ampliamente, la incidencia real de algunas enfermedades sistémicas como causa de la Urticaria y Angioedema, sobre todo en su forma crónica, es probablemente muy baja.

ENFERMEDAD DEL SUERO. Ocurre de 7 a 12 días después del uso de antisueros heterólogos, o posterior al uso de drogas como la penicilina, cefalosporinas, estreptomycin, etc. Una reacción semejante a la E. del Suero ocurre en asociación a algunas enfermedades infecciosas, especialmente de tipo viral como la Hepatitis B en su fase prodrómica. En todas estas condiciones la reacción Ag-Ac se presenta ante exceso de antígeno. Clínicamente se presenta fiebre, linfadenopatía, artralgias, urticaria y angioedema en el 70% (99,100). Ocasionalmente puede haber púrpura e incluso eritema multiforme. El curso es autolimitado al descontinuar el estímulo - que inició la reacción (95).

ENF. DEL TEJIDO CONECTIVO. Se ha reportado que del 7 al 9% de los pacientes con LES tienen lesiones urticarianas (77). También se han observado en pacientes con Fiebre Reumática y Artritis Reumatoide Juvenil en donde las lesiones no son tan pruriginosas. En Polimiosistis también se ha reportado la asociación poco frecuente de Urticaria (77).

ENDOCRINOPATIAS. Se ha mencionado en repetidas ocasiones en la literatura, cierta asociación entre Urticaria y Angioedema y disfunción tiroidea (hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, etc.) En un estudio reciente (62) en 140 pacientes con Urticaria Crónica, se encontró que el 12% demostró autoinmunidad contra el tejido tiroideo, mientras que un grupo control sólo demostró el 5%. Todos los pacientes con autoinmunidad detectable contra el tejido tiroideo mostraron an-

gioedema y una predilección por el sexo femenino. Recientemente se publicó un caso de un paciente con Urticaria Crónica, vitiligo y tiroiditis el cual fue tratado con PUVA con lo cual no sólo mejoró del vitiligo, sino que la U. Crónica remitió, por lo que los autores postulan un posible efecto de este método terapéutico sobre los mediadores o las células que liberan sustancias vasoactivas. También se han reportado algunos casos de Urticaria cuando existe autoinmunidad a las hormonas del tipo de la progesterona y durante el embarazo (75,77).

VASCULITIS URTICARIANA. Representa un espectro de manifestaciones clínicas que van desde lesiones cutáneas benignas - hasta manifestaciones sistémicas a veces asociadas a hipocomplementemia y otras veces no (91). El término de vasculitis urticariana se ha aplicado en años recientes para aquellos pacientes que presentan lesiones urticarianas que al examen histológico revelan datos de vasculitis leucocitoclástica (venulitis) (63,113). En un estudio reciente efectuado por Sánchez y Winkelman (91) se reportan los hallazgos de 40 pacientes con Vasculitis Urticariana. Clínicamente presentaban ronchas y angioedema con tendencia a la generalización. Las lesiones individuales persistían de 24 a 72 hrs. y típicamente además de del prurito, los pacientes referían sensación de dolor local y ardor, con cierta descamación e hiperpigmentación postlesional. De estos pacientes el 40% presentó además hipocomplementemia. Algunos mostraron artralgias y dolor abdominal. Otros autores (113) refieren que los pacientes también pueden tener púrpura o lesiones semejantes al eritema multiforme. Otros han encontrado síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, artritis, etc. (98). Incluso se han reportado anomalías neurológicas (convulsiones y meningitis) así como algunos casos con glomerulonefritis (119). Como se mencionó existe una vasculitis leucocitoclástica y a la inmunofluorescencia existen depósitos de IgG en

la membrana basal y en algunos casos niveles bajos de Clq, C4, C2 y C3 con aumento de la VSG (95). La patogénesis se desconoce, pero parece ser una enfermedad mediada por complejos inmunes. Quizá el aspecto más interesante de la vasculitis urticariana, radica en su relación con la U. Crónica ordinaria. Se dice que del 5% al 10% de los pacientes con U. Crónica, se ha demostrado que tienen una vasculitis leucocitoclástica subyacente (77,113).

URTICARIA ASOCIADA A NEOPLASIAS. Se ha asociado a carcinomas y neoplasias linforeticulares. Entre ellas figuran: policitemia vera, enf. de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, sarcoma de células reticulares, ca. de colon, recto, pulmón, etc. (95). Algunos autores como Basex, ha clasificado a la Urticaria dentro del grupo III de las enfermedades paraneoplásicas (excepcionalmente relacionadas con cáncer) (6).

MASTOCITOSIS. Tanto la Urticaria Pigmentosa como la Mastocitosis Sistémica, son enfermedades que involucran a la célula cebada y se asocian con la Urticaria. Las biopsias de piel tomadas y teñidas adecuadamente revelan mastocitos en un número mayor al normal. La Mastocitosis Localizada en su forma cutánea, también llamada Urticaria Pigmentosa característicamente presenta el signo de Darier, es decir que se produce una lesión urticariana al frotar la piel. En la Mastocitosis Sistémica, los síntomas incluyen: urticaria, rubicundez, dermografismo (a veces), hipotensión, dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea. Estas manifestaciones sistémicas coinciden con la liberación masiva de mediadores a partir de la célula cebada (26).

ENFERMEDADES HEREDITARIAS.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO. Enfermedad autosómica dominante causada por la ausencia del inactivador de C1 o inhibidor de la C1 estearasa. No se asocia a Urticaria. Los ataques usualmente empiezan en la niñez, pero la frecuencia de los episodios se incrementa durante la adolescencia y en la 3a. y 4a. décadas de la vida (48,95). El edema no es doloroso, no hay eritema, ni prurito. El edema se instala en varias horas y dura de 24 a 72 horas, más frecuente en las extremidades y la cara. En el 50% de los pacientes hay compromiso del tracto gastrointestinal manifestándose como un cuadro de abdomen agudo que se autolimita y que produce edema de la pared intestinal (52). En el 70% de los pacientes puede haber en algún momento edema laríngeo que puede causar obstrucción de las vías aéreas superiores, de ahí su relativa alta mortalidad. También muestra niveles bajos de C4 por lo que su determinación es altamente diagnóstica. Es importante señalar que actualmente existe tratamiento específico para esta enfermedad. La droga de elección es un derivado androgénico llamado danazol o estanozolol que no sólo previene los ataques, sino que induce a la síntesis del inhibidor de C1 por lo que los niveles de C4 retornan al nivel normal (35,52,77,95).

URTICARIA AL FRIO FAMILIAR. Como se había mencionado previamente, es una rara forma de intolerancia al frío, con un patrón autosómico dominante. Aproximadamente 30 minutos posterior a la exposición al frío, aparece fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias, cefalea, leucocitosis, etc. Histológicamente no parece una Urticaria, ya que además de haber edema, existe un infiltrado inflamatorio con PMN y eosinófilos alrededor de capilares dilatados.

DEFICIENCIA DE LA CARBOXIPEPTIDASA B SERICA. Mathews (73) en 1980 reportó un caso de un paciente con angioedema recurrente en quien se demostró que la carboxipeptidasa B (proteína

que inactiva C3a y C5a) estaba reducida. Al parecer tiene un patrón familiar pero su transmisión exacta no se conoce.

DEFICIENCIA DEL INACTIVADOR DE C3b. Se ha sugerido un patrón autosómico recesivo. Estos pacientes presentan infecciones frecuentes y liberación masiva de histamina con Urticaria al exponerse a cambios de temperatura. Tienen niveles bajos de C3 y factor B de la properdina, así como ausencia del inactivador de C3b, lo cual conduce a la activación del complemento por la vía alterna (52,95).

URTICARIA Y AMILOIDOSIS. Se han reportado algunos casos familiares de Urticaria asociada a amiloidosis, sordera y dolor en las extremidades. Parece heredarse en forma autosómica dominante (52,53).

FACTORES PSICOLOGICOS.

Se ha observado que aproximadamente en un tercio de los pacientes con U. Crónica, se encuentran presentes los factores psicógenos. Ciertos estudios han mostrado que la hipnosis puede ejercer un efecto inhibitorio parcial sobre las lesiones urticarianas. Otros estudios han sugerido que en condiciones de stress psíquico (inducido experimentalmente) la temperatura de la piel y la respuesta a los estímulos mecánicos aumentan (76). No hay duda de que las influencias psicógenas pueden exacerbar la Urticaria, pero que sean la única causa es poco probable.

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA.

Cuando se investiga en forma adecuada grupos de pacientes con Urticaria Crónica, se identifica la causa en un 5% a un 20% de los casos. Por lo que en más del 80% la causa permanece desconocida (95,100,110). Se ha visto que es más frecuente en mujeres de la 3a. y 4a. décadas de la vida. Actualmente se considera que el paciente con Urticaria Crónica no

tiene una mayor incidencia de atopia. Aunque representa un problema frustrante para el paciente, la historia natural de la U.C. es la de un padecimiento benigno. La tasa de remisión espontánea es aproximadamente del 50% a los 6 meses, del 70% al año y del 80% a los 5 años. No obstante en el 20% de los pacientes que siguen con sintomatología, su manejo continúa siendo un reto para su médico tratante. Es probable que en este gran grupo de la Urticaria Crónica Idiopática es temos tratando una población heterogénea de pacientes con múltiples y variadas etiologías que aún no podemos determinar. Ojalá, en el futuro este grupo disminuya, al reconocer nuevos antígenos ambientales, mediadores de la inflamación, factores genéticos y otros agentes etiológicos de este síndrome y de esta forma mejoren los métodos terapéuticos (52 - 95).

FISIOPATOLOGIA

Es esencial entender los mecanismos patogénicos involucrados en la producción de las lesiones urticarianas y el angioedema.

La Urticaria resulta de la vasodilatación localizada y el transudado a partir de los pequeños vasos sanguíneos de la piel. Desde los estudios de Sir Thomas Lewis se han identificado diferentes mediadores con acciones reversibles que pueden aumentar la permeabilidad vascular, y por lo tanto capaces de producir ronchas (77).

La célula cebada almacena o genera una serie de sustancias como la histamina, leucotrienos, factores quimiotácticos específicos, proteasas, etc., que tienen potentes efectos en la reacción inflamatoria (56). Por lo tanto, es importante hablar sobre el papel que juega tanto la célula cebada como

el basófilo en la patogénesis de la Urticaria.

La célula cebada o mastocito fue descrita por primera vez - por Ehrlich en 1877 al utilizar colorantes metacromáticos - que hicieron visibles los gránulos de esta célula. Unna en 1887 fue el primero en encontrar cierta asociación entre las células cebadas y ciertas lesiones cutáneas (26,44). Su origen es controvertido, algunos autores piensan que se origina del tejido conectivo, aunque la mayoría indica que procede - de la médula ósea, como el basófilo. Hechos que apoyan esta hipótesis son las semejanzas obvias entre mastocitos y basófilos ya que ambos contienen histamina y tienen en su membrana celular receptores específicos para la porción Fc de la IgE (26,82). No obstante existen ciertas diferencias como la - morfología de su núcleo, tipos de enzimas y glicosaminoglicanos. En el hombre y los roedores, la célula cebada contiene heparina, mientras que en los basófilos predominan los sulfatos de condroitín y dermatán sulfatos (26,100).

Las células cebadas son propias del tejido conectivo laxo - distribuido en toda la economía y generalmente tienen una - disposición perivascular. Son relativamente abundantes en las vías aéreas del árbol respiratorio y en la piel. En la piel - se ha calculado que su número promedio oscila de 7,000 a - 12,000/u.

Los mastocitos varían entre 8 a 15 μ de diámetro y su forma es ovoide. Con tinciones de H-E el núcleo es central y ovalado. El citoplasma contiene numerosos gránulos que requieren de la tinción de Giemsa o azul de toluidina para revelar su característica metacromacia. Estudios ultraestructurales han revelado que la célula cebada de la piel humana, a diferencia de la del tracto respiratorio, posee extensiones vellosas de su membrana celular y numerosos microfilamentos. El rasgo principal del citoplasma es el contenido de gránulos de aprox

madamente 0.2 a 0.8 μm que están rodeados de una membrana bilaminar que encierra estructuras densas laminares y un fino material granular. Es justamente dentro de éstos gránulos que se encuentran la heparina y sustancias vasoactivas de gran importancia como la histamina (24,44,101).

MEDIADORES LIBERADOS O SINTETIZADOS EN RESPUESTA A LA DEGRADACION DE LA CELULA CEBADA.

Como veremos más adelante, estos mediadores pueden ser liberados tanto por mecanismos inmunológicos como no inmunológicos. Según Lemanske (59), se clasifican de la siguiente manera:

- 1) Mediadores Preformados
- 2) Mediadores Sintetizados Secundariamente
- 3) Mediadores Derivados de la Matriz del Gránulo

A continuación se enumeran los mediadores conocidos hasta la fecha:

1) Mediadores Preformados:

Histamina
 Factores Quimictácticos $\left\{ \begin{array}{l} \text{Eosinófilos (ECF-A)} \\ \text{PMN} \end{array} \right.$
 Exoglicosidasas
 Superóxidos
 Factores generados de Kalicrefina

2) Mediadores Sintetizados Sec. (Derivados del Ac. Araquidónico)

Prostaglandinas nico)
 Leucotrienos (SRS-A)
 Tromboxanos
 Factor Activador de Plaquetas (PAF)

3) Derivados de la Matriz del Gránulo:

- Heparina
 - Quimiotripsina
 - Peroxidas
 - Factores Inflamatorios de Anafilaxia (IF-As)
- (41,59)

Los mediadores preformados son liberados inmediatamente al espacio intersticial inmediatamente después de la degranulación.

Los mediadores del segundo grupo se pueden generar inmediatamente (prostaglandinas) o en minutos como la SRS-A.

Los del tercer grupo permanecen en los tejidos por horas - hasta que se inactivan o son fagocitados.

Otra forma de plantear el papel de estos mediadores es en - relación a su función. Soter y col. (100) lo explican así:

PRODUCTOS DE LA CELULA CEBADA Y DEL BASOFILO

1. Propiedades vasoactivas y Contracción del Musculo Liso

- Histamina
- Leucotrienos (SRS-A)
- Factor Activador de Plaquetas (PAF)
- Serotonina (en roedores)

2. Actividad Quimiotáctica

- Factor Quimiotáctico de Eosinófilos (ECF-A)
- Factor Quimiotáctico de Neutrófilos

3. Componentes Estructurales

- Heparina

4: Enzimas :

Arilsulfatasa
 Hexosaminidasa
 Beta-glucuronidasa
 Kalicreína

HISTAMINA: La histamina (beta-aminocetilimidazol), es formada por la descarboxilación a partir del aminoácido histidina. - Los basófilos, plaquetas (conejo), y las neuronas histaminérgicas comparten junto con la célula cebada la capacidad de almacenar y liberar histamina (56). Existen dos tipos de receptores tisulares para la histamina denominados receptores H_1 y receptores H_2 respectivamente. La actividad biológica de la histamina depende de su acción sobre estos receptores. Los efectos H_1 incluyen: contracción del músculo liso bronquial (lo cual produce aumento de la resistencia de las vías aéreas), también contracción del músculo liso intestinal, así como aumento en la motilidad de los leucocitos. No obstante induce relajación de arteriolas, capilares y vénulas.

Los efectos H_2 incluyen aumento de la secreción gástrica, aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la quimiotaxis de leucocitos, inhibición de la contracción uterina, etc. (28,100).

La vasculatura de la piel humana contiene ambos tipos de receptores (H_1 y H_2) por lo que la permeabilidad vascular puede depender del efecto de la histamina sobre ambos receptores (43).

La inyección intradérmica de histamina, con su roncha y eritema circundantes, se ha convertido en el prototipo experimental de la Urticaria. La Histamina es la única sustancia vasoactiva que directamente causa prurito. La clásica triple res-

puesta de Lewis producida por tallar la piel y reproducida al aplicar histamina intradérmicamente, semeja los eventos observados en la Urticaria: 1) Dilatación de capilares y vénulas con subsecuente eritema, 2) Aumento en la permeabilidad con edema y formación de ronchas, 3) Reflejo axónico local, con dilatación de las arteriolas circundantes y eritema (95).

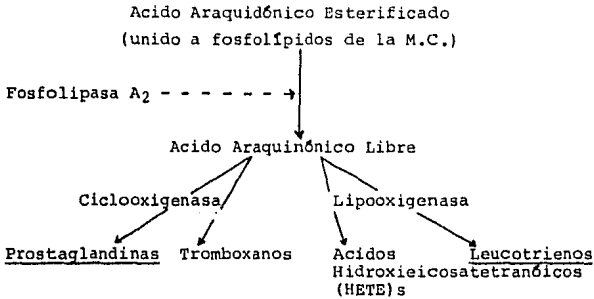
En el hombre se ha recobrado histamina por técnicas de perfusión en pacientes con Urticaria al Frío Adquirida, en Urticaria Colinérgica, Dermografismo y en Urticaria Pigmentosa (77).

La histamina es inactivada por la histaminasa (contenida en los eosinófilos) y por la histamino-metiltransferasa. Por otro lado se han detectado niveles aumentados de histamina en el líquido intersticial de piel con lesiones urticarianas y perilesional en pacientes con Urticaria Crónica Idiopática.

LEUCOTRIENOS: Los leucotrienos se descubrieron en 1938 por Feldeberg y Kellaway, como un factor estimulante del músculo liso liberado por tejido pulmonar de perro durante el tratamiento con veneno de cobra. En 1940 fue llamado substancia de reacción lenta por los mismos autores. Brocleturst en -- 1960 le llamó "substancia de reacción lenta a la anafilaxia" SRS-A. No fue sino hasta 1979, cuando Murphy y col. al reportar la estructura química de la llamada SRS-A que introdujeron el nombre de leucotrienos (38).

Actualmente se sabe que los leucotrienos son derivados biológicamente activos del metabolismo del ácido araquidónico, el cual normalmente se encuentra esterificado a ciertos fosfolípidos (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, etc.) que -- constituyen la bicapa lipídica de la membrana celular. La --

actividad de la enzima fosfolipasa A₂ libera al ácido araquidónico en su forma libre y es de esta manera que puede ser sustrato de dos vías enzimáticas: vía la ciclooxigenasa y vía la lipooxigenasa dando origen a diversas sustancias biológicamente activas como lo muestra el siguiente diagrama (38) :



Existen varios tipos de Leucotrienos:

Leucotrieno A ₄	(LTA ₄)	
Leucotrieno B ₄	(LTB ₄)	
Leucotrieno C ₄	(LTC ₄)	} Peptidolípidos que constituyen la antiguamente llamada SRS-A
Leucotrieno D ₄	(LTD ₄)	
Leucotrieno E ₄	(LTE ₄)	

Fuente de Leucotrienos. Como su nombre lo indica, son producidos por leucocitos del tipo de los neutrófilos, eosinófilos, monocitos. También los producen los macrófagos, las células cebadas y al parecer también los queratinocitos humanos son capaces de generar LTB₄ (39).

Funciones de los Leucotrienos:

- LTA₄ : Intermediario inestable que sirve para la formación de los otros leucotrienos.
- LTB₄ : Favorece la quimiotaxis de PMN y eosinófilos, aumenta la adherencia de PMN al endotelio vascular de vénulas, favorece la diapédesis, etc.
- LTC₄
LTD₄ } Aumentan la permeabilidad vascular a nivel venular
LTE₄ } y favorecen la contracción del músculo liso.

El estudio de los efectos de los leucotrienos LTC₄, D₄ y E₄ en la piel humana ha demostrado que a concentraciones de - 500 ng se induce la producción de ronchas con palidez central y eritema periférico que puede durar hasta seis horas. También se ha visto que el LTD₄ es más potente que la histamina para producir Urticaria.

Existen ciertos datos que apoyan la participación de los Leucotrienos en la patogénesis de la Urticaria. Por ejemplo la permeabilidad vascular producida por los leucotrienos, - en algunas formas de Urticaria, no es bloqueada por los antihistamínicos. Otro hecho que se podría explicar en base a lo expuesto, es el por qué algunos individuos presentan Urticaria o ésta se exagera tras la administración de aspirina, u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos que al bloquear la ciclooxigenasa, harán que el metabolismo del ácido araquidónico se desviara vía la lipooxigenasa dando lugar a un aumento en los leucotrienos con intensificación de sus funciones (38,39).

PROSTAGLANDINAS: Son un grupo complejo de ácido grasos oxigenados que se sintetizan como resultado del metabolismo -- del ácido araquidónico, vía la ciclooxigenasa (55,39). La PGE₂ y la PGE₁ causan eritema que puede durar hasta 10 horas

(100). La PGD_2 causa eritema que desaparece en 2 horas (39). Cuando se inyectan intradérmicamente la PG_1 y la PGE_2 en altas concentraciones se produce edema y eritema, así como dolor. Un aumento en la histamina sérica resulta en un incremento de las prostaglandinas de la serie E en el plasma, por lo que el efecto de la histamina se potencializa (95).

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (PAF): Son sustancias de tipo fosofolipídico que causan degranulación de las plaquetas que liberan serotonina por lo que alteran la permeabilidad vascular indirectamente, y también estimula la agregación plaquetaria (52,101).

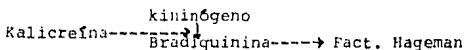
SEROTONINA: No se encuentra presente en las células cebadas humanas sólo en las de roedores. Se encuentra en altas concentraciones en plaquetas y al ser liberada por el PAF probablemente amplifique la respuesta. La inyección intradérmica resulta en eritema, sin edema ni prurito (95).

FACTORES QUIMIOTACTICOS: Son tetrapéptidos e incluyen al Factor Quimiotáctico de Eosinófilos de la Anafilaxia (ECF-A), - que induce la acumulación de los eosinófilos en la piel (52). El Factor Quimiotáctico para Neutrófilos (molécula de alto peso molecular), atrae a los neutrófilos y los inactiva (101).

COMPONENTES ESTRUCTURALES: La Heparina es el proteoglicano presente en la célula cebada. Inhibe la activación del complemento interactúa con al antitrombina III generando acción anticoagulante, al parecer la Heparina también es necesaria para la actividad de una enzima llamada lipasa lipoprotéica (producida por las células endoteliales) y favorece indirectamente la depuración de quilomicrones (44,99).

ENZIMAS: La arilsulfatasa, beta-glucuronidasa y hexosaminidasa degradan la sustancia fundamental (intercelular). La arilsulfatasa también inactiva la SRS-A. La Kalicréina genera bradiqui-

nina a partir de kininógeno y puede activar al factor de Hageman (99):



La bradiquinina es tan potente como la histamina, aumenta la permeabilidad vascular, causa vasodilatación y en la piel produce una sensación de dolor quemante (52,95).

COMPLEMENTO: Otra vía que lleva a la liberación de histamina a partir de las células cebadas y basófilos es el sistema -- del complemento. La activación de la cascada del complemento lleva a la producción de dos importantes componentes vasoactivos: C3_a y C5_a. Al inyectarlos intradérmicamente, estos potentes degranuladores de células cebadas causan liberación de histamina por lo que se produce eritema, edema y prurito. El factor C5_a es también un importante factor quimiotáctico.

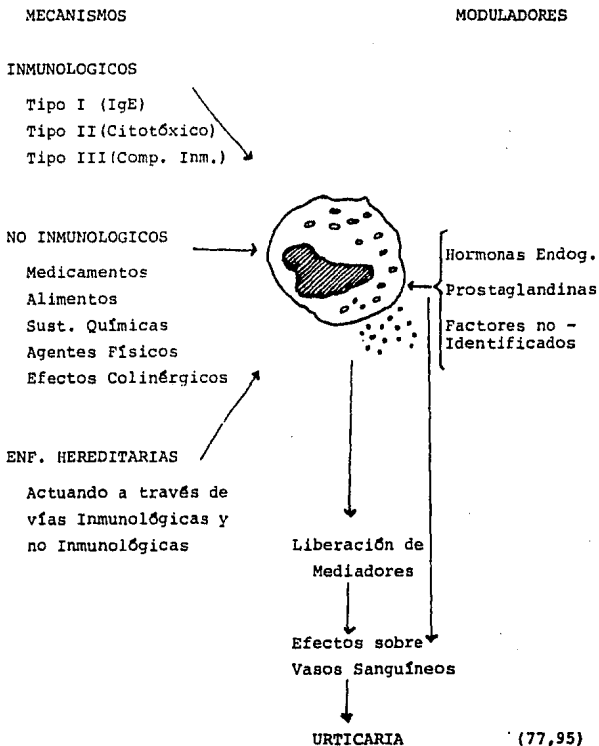
PAPEL DEL EOSINÓFILO.

El papel del eosinófilo en la patogénesis de la Urticaria, recientemente ha sido objeto de diversas investigaciones. Se sabe que el eosinófilo, es capaz de fagocitar bacterias y complejos Ag-Ac. También se sabe que modula las reacciones de hipersensibilidad Tipo I, al inactivar algunas sustancias vasoactivas de los mastocitos por medio de las enzimas con las que cuenta el eosinófilo que son del tipo de la histaminasa, la arilsulfatasa, etc. que inactivan a la histamina y la SRS-A respectivamente. Al parecer algunos estudios sugieren que por medio de la prostaglandina E los eosinófilos inhiben la degranulación de la célula cebada. También inactivan productos de los PMN y actúan como células citotóxicas contra parásitos y helmintos (20).

Por otro lado se sabe que el 50% de los gránulos del eosinófi

lo lo constituye la llamada proteína básica mayor (MBP), la cual es tóxica para helmintos y células de mamíferos. Para determinar si la degranulación de eosinófilos ocurría en las lesiones de Urticaria Crónica, Peters y col. (85) utilizando técnicas de inmunofluorescencia indirecta mostraron en 12 de 28 biopsias, evidencias de degranulación del eosinófilo con depósitos del material MBP tanto alrededor de vasos sanguíneos como en el tejido conectivo. Los autores sugieren que el eosinófilo a través de su molécula MBP tenga una función citotóxica en la evolución de la Urticaria Crónica. También se ha visto que esta molécula MBP inactiva la heparina (20).

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA LIBERACION
DE MEDIADORES



MECANISMOS INMUNOLOGICOS.

Incluyen las reacciones Tipo I, II, III de la clasificación de Gell y Coombs.

TIPO I: Reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE, que es una glucoproteína de peso molecular aproximado de 190,000. Se sabe que la célula cebada y basófilos poseen receptores específicos para la fracción Fc de la IgE (41,82). Ejemplos de tales reacciones incluyen a la Urticaria originada por ciertos medicamentos, alimentos, pólenes, piquetes de insecto, etc. que inducen la producción de IgE que al ser un anticuerpo citofílico se adhiere a la membrana celular de mastocitos y basófilos, en ocasiones cubriéndolos con cerca de 100 mil a 400 mil moléculas de IgE. Cuando el paciente se expone nuevamente al antígeno ya sea por la vía oral, inhalada, intravenosa, intramuscular o tópica, se produce una reacción antígeno anticuerpo. Se sabe que se necesitan por lo menos dos moléculas de IgE (cercanas) para que sirvan de "receptor" al antígeno.

La unión del antígeno con las moléculas de IgE pegadas a la membrana celular de la célula cebada, inicia una serie de reacciones bioquímicas intracelulares que requieren energía y son dependientes de Calcio (Ca^{++}). En estas condiciones y probablemente debido a una modificación de la permeabilidad de la membrana celular, se permite la entrada de Ca a la célula, lo cual lleva a la elevación de la concentración del Ca intracelular. Existe cierta evidencia experimental que explica que los niveles de calcio dentro de la célula cebada están controlados por la combinación de un flujo pasivo rápido y un flujo activo lento. Se piensa que el Ca es indispensable para la polimerización de microtúbulos intracelulares que provocan la movilización de los gránulos, cargados de mediadores hacia la membrana celular favoreciendo -

así la degranulación. En conclusión, se piensa que la liberación de histamina y otros mediadores está mediada por la elevación de la concentración del calcio intracelular.

Las reacciones de Tipo I se ha demostrado que son responsables en cierto tipo de Dermografismo, en Urticaria al Frío, en Urticaria Solar y en Urticaria a la Presión (41,79).

Actualmente se habla de las reacciones alérgicas de Fase Tardía (60) en las reacciones de Tipo I de hipersensibilidad. Este es un concepto que ha llamado la atención a algunos investigadores y que explica algunos tipos de Urticaria como la Urticaria al Frío Mediata o Retardada, o el Dermografismo Retardado, etc. Es aquí donde probablemente los leucotrienos (LTC₄ y LTD₄) antigua SRS-A, actúen. Las características de esta reacción de fase tardía incluyen: máxima expresión de 6 a 8 horas, resolución de 24 a 48 horas, eritema e inducción, no incluye la activación del complemento (60).

TIPO II: Reacciones citotóxicas mediadas por IgG o IgM. El anticuerpo se combina con el antígeno sobre la superficie celular y se activa el complemento. Un ejemplo de este tipo de reacción es la clásica incompatibilidad a grupo ABO de las reacciones transfusionales, donde se han reportado casos de Urticaria y Angioedema.

TIPO III: Reacciones mediadas por complejos inmunes. Estos complejos Ag-Ac del tipo IgG o IgM se pueden depositar en ciertos órganos activando la cascada del complemento, y a través de la producción de C3a y C5a inducen la degranulación de las células cebadas. Ejemplos de tales reacciones, incluyen la Enfermedad del Suero, Enfermedades de la Colágena (LES), y las Vasculitis Urticarianas. Se han reportado complejos inmunes circulantes hasta en el 38% de los pacientes con Urticaria Crónica sin disminución del complemento sérico (95,97).

MECANISMOS NO INMUNOLOGICOS.

Una amplia variedad de drogas y compuestos químicos por medio de mecanismos no inmunológicos, pueden inducir liberación de histamina directamente al producir degranulación de la célula cebada y basófilo (77). Entre los más importantes destacan: morfina, codeína, d-tubocurarina, polimixina, clor tetraciclina, quinina, dextrán, tiamina, etc. Algunos alimentos como las fresas, huevo, langosta, etc. también pueden -- producir liberación directa de histamina (76). Por otro lado se ha mencionado que algunos polipéptidos procedentes del veneno de serpientes o de picaduras de abejas pueden liberar histamina a partir de los mastocitos. Los estímulos físicos como el frío, el calor, la luz, la presión, etc. parecen inducir directamente la degranulación de estas células. Sería el caso de las Urticarias Físicas. La histamina también puede ser liberada por efectos colinérgicos (por medio de la acetilcolina) como es el caso de la Urticaria Colinérgica.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS.

En algunos casos las lesiones urticarianas se producen por activación del complemento. En otros casos como en el Angioedema Hereditario es causado por la ausencia del inhibidor de C1, lo cual permite la activación del complemento generando fragmentos como C2 que poseen actividad semejante a las kininas, lo que causa aumento de la permeabilidad vascular y edema (60).

Se ha mencionado que ciertos factores pueden facilitar la liberación de mediadores, aunque no se sabe cómo, por ejemplo: el stress, el ejercicio, las emociones y variaciones hormonales, (95).

MODULACION FARMACOLOGICA DE LA LIBERACION DE MEDIADORES.

La modulación farmacológica de la liberación de mediadores a partir de las células cebadas y basófilos, se ha atribuido a ciertos receptores moleculares íntimamente relacionados con la generación intracelular de nucleótidos cíclicos del tipo del AMPc y del GMPc. Se han detectado receptores beta-adrenérgicos, receptores para prostaglandinas de la serie E, receptores H_2 (los cuales pueden activar a la adenilciclase, lo cual aumenta los niveles de AMPc y ésto inhibe la liberación de mediadores evitando la degranulación).

La adenilciclase puede ser inhibida por estimulación alfa-adrenérgica y posiblemente por estimulación de receptores H_1 que reducen los niveles de AMPc.

Los receptores colinérgicos estimulados por la acetilcolina o la mecolina, son capaces de activar a la guanidilciclase lo cual aumenta los niveles de GMPc favoreciendo la degranulación. También se ha visto que la prostaglandina F_2 alfa y los estimulantes de los receptores H_1 también aumentan los niveles de GMPc.

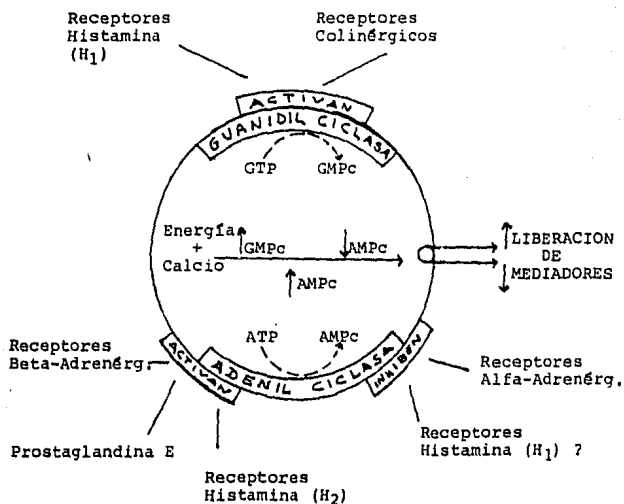
La fosfofosterasa cataliza la conversión del 5'AMP a AMPc - por lo que la inhibición de esta enzima inhibe la degranulación.

Se puede concluir que los niveles bajos de AMPc y los niveles altos de GMPc favorecen la degranulación con la consecuente liberación de mediadores biológicamente activos (41).

Es interesante observar que algunos autores (12) han encontrado niveles séricos bajos de AMPc y altos de GMPc en pacientes con Urticaria Crónica, lo que sugiere que la liberación de -- histamina en estos pacientes se provoque con mayor facilidad que en la población general.

En el siguiente diagrama se resumen los datos anteriormente mencionados:

MODULACION DE LA LIBERACION DE MEDIADORES
A PARTIR DE LA CELULA CEBADA



HISTOPATOLOGIA

URTICARIA. La epidermis no muestra alteraciones. En la dermis superficial existe edema, generalmente hay dilatación de vénulas, con infiltrado perivascular de leve a moderado constituido por linfocitos, entremezclados con algunos eosinófilos y en ocasiones algunos neutrófilos (60,100). Algunos autores (1) mencionan que en ocasiones puede haber algunos eritrocitos extravasados en la dermis superior. No hay lesión vascular. Según este autor (Ackerman) las lesiones de Urticaria Aguda y de Urticaria Crónica parecen ser diferentes. En la Urticaria Aguda el infiltrado está constituido por pocas células inflamatorias principalmente linfocitos alrededor de los vasos. En la Urticaria Crónica el infiltrado es tanto perivascular como intersticial constituido tanto por linfocitos, eosinófilos y algunos PMN. Otros autores (17) mencionan que las células cebadas pueden mostrar cambios en sus gránulos o pueden estar aumentadas en número.

Recientemente, Natbony y col. (81) realizaron biopsias de 43 pacientes con Urticaria Crónica, encontrando en 42 la presencia de edema en dermis con un infiltrado perivascular constituido por células mononucleares que al ser comparadas con -- biopsias de piel normal revelaron cuantitativamente 4 veces más el número de linfocitos y 10 veces más el número de células cebadas. Estas células cebadas presentaban datos de degranulación. No hubo evidencia de daño vascular, ni de extravasación de eritrocitos. Sólo 1 paciente presentó datos de vasculitis leucocitoclástica con infiltrado de PMN, polvo nuclear e inmunofluorescencia positiva.

La microscopía electrónica muestra degranulación tanto de células cebadas como de eosinófilos. Muy raramente se observan depósitos vasculares de inmunoglobulinas, complemento o fibrina (60).

También se han realizado estudios inmunológicos para detectar las subpoblaciones de linfocitos en los infiltrados perivasculares de pacientes con Urticaria Crónica. Utilizando la técnica de inmunoperoxidasa, Mekori y col. (74) encontraron que la mayor parte de las células del infiltrado consistía principalmente de linfocitos T, mientras que los linfocitos B y macrófagos rara vez fueron vistos. La mayor parte de los linfocitos T eran linfocitos T cooperadores (que expresaban el Ag Ia HLA-DR), mientras que un número menor correspondió a células T supresoras y citotóxicas. Sugieren que varios mecanismos patogénicos potenciales podrían estar implicados en la Urticaria Crónica en base a estas observaciones.

ANGIOEDEMA. La epidermis y la dermis superficial se encuentran sin alteraciones. Existe edema en dermis profunda y tejido celular subcutáneo o hipodermis. También puede haber dilatación venular con leve infiltrado perivascular. En los casos de Angioedema Hereditario, existe edema subcutáneo y submucoso sin infiltrado inflamatorio (17,99).

VASCULITIS URTICARIANA. En dermis se observa una vasculitis leucocitoclástica (venulitis), caracterizada por depósitos fibrinoides en la pared de los vasos sanguíneos, con un infiltrado compuesto en su mayor parte por neutrófilos, con fragmentación del núcleo (polvo nuclear) y moderada extravasación de eritrocitos (60). La mitad de estos pacientes tienen complejos inmunes circulantes y en un tercio de ellos muestran depósitos perivasculares de Ig, complemento y fibrina. Además algunos pacientes tienen hipocomplementemia (60-78).

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

No hay duda de que el diagnóstico de Urticaria y Angioedema se puede hacer con gran seguridad en bases clínicas. Como se había mencionado, la lesión fundamental en la Urticaria es la roncha (que por definición es de carácter fugaz), con eritema, en ocasiones con un área central más clara, que puede ser de diversos tamaños y formas (oval, arciforme, lineal, etc.), que puede aparecer en cualquier sitio y que es pruriginosa.

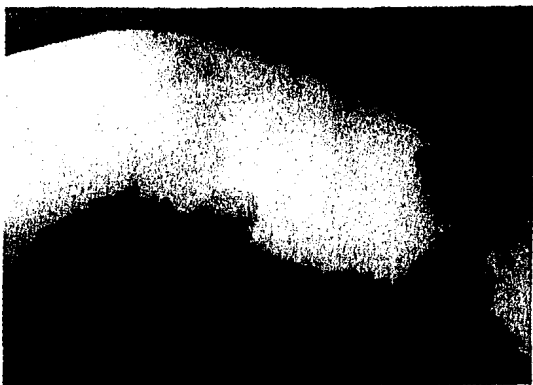
El Angioedema se caracteriza por áreas extensas, edematosas, generalmente con involucro de membranas mucosas, siendo los sitios de predilección: labios, párpados y genitales, aunque en ocasiones la lengua y la laringe pueden estar comprometidos (17,33, 34).

El objetivo principal será tratar de encontrar la etiología de la Urticaria o del Angioedema, hasta donde sea posible.

El realizar exámenes costosos y sofisticados a todos los pacientes, sería poco práctico e innecesario. Se deberá someter a un minucioso juicio cada paciente e individualizar el caso (18).

Cuando se examina a un paciente con Urticaria, el paso más simple pero el más importante e insustituible es realizar una historia clínica completa y adecuada para tratar de orientar nuestra investigación subsiguiente.

En primer lugar el interrogatorio nos podrá dar datos valiosos como la edad de inicio, sexo, curso y evolución de la Urticaria (lo cual nos sirve para clasificarla como U. Aguda o U. Crónica), si existe un carácter estacional con exacerbación



Ronchas característi-
cas en la Urticaria.



Dermografismo .

nes durante ciertos meses (en la Urticaria por alergen^{os} inhalados), la ocupación o pasatiempos (en la Urticaria por Contacto), etc.

Se deberá hacer un interrogatorio dirigido para tratar de detectar la causa subyacente: medicamentos anteriores, transfusiones, relación a alimentos (especificar), piquetes de artrópodos, posibles agentes físicos precipitantes (clima - frío, bebidas frías, exposición al calor, agua, presión, luz solar, vibración, ejercicio físico, etc.). En caso de sospecha de penetrantes o contactantes se preguntará sobre el tipo de ropa, textiles, sustancias químicas, plantas, cosméticos, caspa o saliva animal, etc. También sobre los posibles factores psicológicos (stress emocional, ansiedad, depresión). También sobre infecciones agregadas (candidiasis, dermatofitosis, infecciones bacterianas localizadas ade tipo respiratorio, dental, gastrointestinal, etc., infecciones virales (hepatitis, mononucleosis infecciosa), Enfermedades Sistémicas asociadas (LES, artritis reumatoide, cáncer, etc.).

Los síntomas asociados pueden orientar hacia cierto tipo específico de patología (vasculitis urticariana, etc.): ardor, angioedema, fiebre, artralgias, dolor abdominal, diarrea, lagrimeo, salivación, síncope, disnea, etc.

El Examen Físico es importante, pues algunos tipos de Urticaria tienen ciertas características orientadoras. La Urticaria Colinérgica se caracteriza por ronchas diminutas (1-3mm) y múltiples, con áreas eritematosas circundantes. Predomina en el tronco y posteriormente se disemina a cuello y extremidades. Raramente afecta la cara. Se puede hacer evidente al pedir al paciente que haga ejercicio o curra durante 10 minutos.

En la Urticaria Solar, la topografía de las lesiones en áreas expuestas (cara, del escote, antebrazos, piernas, etc.) ha-

cen el diagnóstico muy sugestivo.

El Dermografismo siempre se deberá investigar en todo tipo de Urticaria. Se hace evidente por la aparición de ronchas lineares después del rascado.

Se sospechará de un caso de Urticaria Pigmentosa, al provocar el signo de Darier, es decir, cuando las lesiones papulares, pigmentadas de esta enfermedad al frotarse se "urtican".

Cuando las lesiones urticarianas persisten más de 24 a 72 hrs. y además de prurito, los pacientes refieren sensación de dolor y ardor local, además de presentar cierta descamación e hiperpigmentación perilesional, se deberá sospechar un caso de Vasculitis Urticariana y efectuar otros estudios (biopsia, inmunofluorescencia, niveles de complemento sérico, etc.) para apoyar el diagnóstico. También se ha dicho que la producción de las lesiones al inyectar histamina seguida de la toma de biopsia de piel cuatro horas después es un nuevo procedimiento diagnóstico para este tipo de Vasculitis Urticariana (18).

El compromiso de mucosas siempre se deberá descartar, pensando en Angioedema asociado.

Estudios de Laboratorio y Gabinete.

En base al interrogatorio y la exploración física, se valorará la utilidad de los siguientes exámenes según cada caso.

BH: Generalmente es normal a menos que exista una infección subyacente. O en los raros casos de Urticaria al Frío Familiar donde puede haber leucocitosis de 30,000 a 40,000 a expensas de PMN que puede preceder o acompañar al ataque agudo. En ocasiones tanto en Urticaria como en Angioedema se

puede detectar Eosinofilia (20).

VSG: Generalmente es normal a menos que exista infección o en casos de Vasculitis Urticariana, o en Enfermedades de la Colágena (donde se deberán pedir otros estudios como células LE, anticuerpos antinucleares, etc.).

VDRL, Crioglobulinas Crio fibrinógeno	Si se sospecha Urticaria al Frío
EGC, Urocultivo, Exudado Faríngeo, Exudado Vaginal, CPS, Tele Tórax	Si hay datos de Infección o Parasitosis subyacente
Ac. vs.virus de la Hepatitis B; Ag Australia	Si se sospecha Hepatitis B
Complemento	Si se sospecha Vasculitis Urticariana o Enf. de la Colágena
C4, Inhibidor C1	En Angioedema Hereditario
IgE	Se ha visto elevada hasta en un 13% de los pacientes con U.C. (97)

PRUEBAS DE PROVOCACION EN URTICARIAS FISICAS

Prueba del Cubo de Hielo	U. al Frío
Exposición a la Luz a partir de fuentes monocromáticas	U. Solar
Frotar la piel, hacer un "razguño"	Dermografismo
Aplicación Local de Agua	U. Acuagénica
Estímulo Vibratorio (vibrador "vortex")	Angioedema Vibratorio
Tubo con Agua Caliente (a 45°C)	U. al Calor
Aplicar a la piel una presión de 7 Kg/10 minutos	U. a la Presión
Ejercicio Físico (correr, bicicleta, etc.)	U. Colinérgica

PRUEBAS CUTANEAS (115)

Prueba de la Metacolina (inyección intradérmica de 100 ul)	U. Colinérgica
Pruebas Cutáneas para detectar - alergenos en alimentos (?)	U. Secundaria a Alimentos
Pruebas Cutáneas al Parche "abiertas"	U. por Contacto (en 30 min. se ob- serva una roncha - eritematosa si es+)

Con respecto a este tema, en un estudio (8) de 164 pacientes con Urticaria Crónica, se valoró la utilidad de las pruebas cutáneas. Se encontró un 22% + para las pruebas al parche - de la serie standard del grupo internacional de Dermatitis - por Contacto y un 21.5% fue + para la penicilina. El 35% fue + para inhalantes. En cuanto a las pruebas por "rascado" - (scratch test) para algunos alimentos mostraron positividad en el 12,5%. A la mayoría de los pacientes con alergia a la penicilina se les recomendó una dieta libre de leche y derivados. En el 50% este tratamiento tuvo éxito.

Sin embargo, otros autores, señalan que estas pruebas tienen una alta incidencia de falsas positivas y falsas negativas - por lo que se duda de su utilidad (95,110). Quizá una forma más práctica para detectar alergia a alimentos sean las dietas por eliminación (109).

RAST. Algunas pruebas serológicas como la prueba radioalergo absorbente (radioalergosorbent = RAST) es capaz de medir -- IgE contra un número limitado de medicamentos, alergenos en alimentos y seroalergenos. Sin embargo, esta técnica requiere de días a semanas y hay alta incidencia de falsas negativas y falsas positivas, además de su costo elevado. En general no se recomienda en la investigación de un caso de Urticaria (95).

Biopsia de Piel. Generalmente no es necesaria para el diagnóstico. Sólo aquellos casos donde se sospeche Vasculitis - Urticariana, o donde la Urticaria sea una manifestación de una enfermedad subyacente (LES, etc.), la biopsia está indicada e incluso, estudios de inmunofluorescencia se podrán realizar para apoyar tales diagnósticos.

A continuación se sintetiza la información mencionada previamente:

PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO

CAUSA SOSPECHADA.

Historia Clínica

Exploración Física

Dietas de Eliminación	-----	Alimentos
Evitar uso de la droga sospechosa y de medicamentos similares	-----	Reacciones a Drogas
Pruebas Intradérmicas (?) RAST (?)	-----	Alergenos Inhalados
Pruebas Epicutáneas "abiertas"	-----	Urticaria por Contacto
BH, EGO, urocultivo, CPS, E, faríngeo, vag., antígeno australia, etc.	-----	Infecciones e Infestaciones
Inyección Intradérmica de Metacolina (100ul)	-----	Urticaria Colinérgica
Ejercicio Físico por 10 min.		
VDRL, crioglobulinas, ción fibrinógeno, Prueba del cubo de hielo.	--	Urticaria al Frío
Tallar o frotar la piel	-----	Dermografismo
Aplicación de presión sobre la piel (7Kg/10min)	-----	Urticaria a la Presión
Vibrador "vortex"/10 min	-----	Angioedema Vibratorio
Exposición a luz monocrom.	-----	Urticaria Solar
Aplicación Local de Agua	-----	Urticaria Acuagénica

PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO

CAUSA SOSPECHADA

Tubo con Agua Caliente (45°C)--	Urticaria al Calor
Biopsia de Piel, inmunofluorescencia, 'C, VSG, etc.	-- Enf. de la Colágena, Vasc.
Pruebas de Función Tiroidea, etc.	-- Endocrinopatías
Cuadro clínico, biopsia, signo Darier	-- Mastocitosis
C4, del inhibidor de C1	-- Angioedema Hereditario

(52,76,77,95,110).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Varias enfermedades se incluyen en el Diagnóstico Diferencial de la Urticaria (110):

Pródigo por Insectos, Urticaria Pigmentosa, Eritemas Figurados (Eritema Marginal, Eritema Crónico Migrans, Eritema Anular Centrífujo), Enfermedad de Still, Eritema Multiforme, - Eritema Tóxico, Púrpura Anafilactoide, Dermatitis Herpetiforme, etc.

PRURIGO POR INSECTOS (URTICARIA PAPULAR). Los artrópodos son capaces de causar Urticaria y otras lesiones cutáneas ya sea por acción farmacológica directa o por un mecanismo alérgico. Las sustancias activas pueden ser inyectadas en la piel como un veneno del insecto o a través de sus partes bucales durante la succión (insectos hematófagos). El veneno de las abejas y avispas contiene histamina, kininas, y otras sustancias vasoactivas que son responsables de las reacciones locales al piquete. También se producen reacciones alérgicas a las proteínas presentes en el veneno inyectado o a la saliva del insecto que pueden contribuir a las reacciones locales o reacciones más diseminadas: Urticaria, anafilaxia (reaccio-

nes Tipo I) o Enfermedad del Suero (Tipo III). En el Prúrigio por Insectos más frecuentemente causado por mosquitos, - pulgas, etc., se produce una combinación de hipersensibilidad inmediata (Tipo I) la roncha inicial, y posteriormente una reacción de hipersensibilidad retardada (Tipo IV) cuando aparecen las pápulas, por lo que estas lesiones son característicamente bifásicas. El prurito es importante por lo que las costras hemáticas son también características de este patrón de respuesta. Como sabemos el Prúrigio por Insectos es más frecuente en los niños de 2 a 7 años y puede presentarse en partes expuestas (cuando los insectos son voladores) o en regiones cubiertas, tronco, glúteos, etc. (en el caso de la chinche, etc) (93). Las lesiones persisten de 2 a 10 días y después dejan hiperpigmentación postlesional. El cuadro puede presentar exacerbaciones y remisiones si el paciente se expone a los insectos (48,110).

URTICARIA PIGMENTOSA. Es la mastocitosis localizada en su forma cutánea y es la más frecuente. Se dice que el 85% inicia antes de los 15 años. Son lesiones múltiples de aspecto máculo-papuloso hiperpigmentadas de color café rojizo que se "urtican" cuando son traumatizadas (Signo de Darier). Existe aumento importante de las células cebadas en la dermis de estos pacientes. La pigmentación subyacente y la infiltración de la piel que persiste después de que la roncha ha desaparecido, hacen que el diagnóstico sea fácilmente aparente (26, 48,100,110).

ERITEMAS FIGURADOS. Son un grupo de erupciones caracterizadas por lesiones eritematosas, circinadas, arcuatas, o políciclicas, algunas fijas pero la mayoría migratorias.

ERITEMA MARGINADO. Ocurre en el 10% de los pacientes con Fiebre Reumática y carditis asociada. Son lesiones maculosas, a veces ligeramente levantadas, que forman anillos de bordes

policíclicos, sepinginosos. Característicamente son evanescentes, desaparecen en unas cuantas horas, pero pueden recurrir. Pueden semejar una Urticaria, pero un dato en el diagnóstico diferencial es que el Eritema Marginado no da prurito (46,48,110).

ERITEMA CRONICO MIGRANS. Se ha asociado a la picadura de garrapatas (*Iodex ricinus*), frecuente en la parte norte y central de Europa. Aún no se precisa el agente etiológico. Se han postulado espiroquetas, rickettsias, virus, etc. Aparece una mácula eritematosa de 4 a 20 días después de la picadura del artrópodo, se extiende centrifugamente formando un anillo de 20 a 30 cm con aclaramiento central, el borde es firme. Involuciona de 3 a 8 semanas. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, generalmente pruriginosas y a veces arden. Su evolución lenta debe evitar confusión con la Urticaria - (16,29,110).

ERITEMA ANULAR CENTRIFUGO. De etiología desconocida. Se ha asociado a infecciones bacterianas, virales, micóticas, también a medicamentos (salicilatos, antimaláricos) y excepcionalmente relacionado con Cáncer (6). Representa una reacción de hipersensibilidad hacia una enfermedad inflamatoria o neoplásica subyacente. Una o más lesiones de aspecto urticariano se agrandan por extensión periférica para formar figuras anulares, policíclicas de centro claro, borde edematoso que se extiende varios mm al día. Puede o no haber prurito. La evolución es variable, puede durar semanas o meses con brotes sucesivos por años (16,17,33).

ENFERMEDAD DE STILL. También llamada Artritis Reumatoide Juvenil. Es más frecuente en mujeres y en la edad pediátrica. De inicio súbito los pacientes presentan fiebre, adenomegalias, anemia, esplenomegalia, artralgias y un rash característico del 25 al 50% de los pacientes que puede o no prece

der a las otras manifestaciones. La erupción semeja mucha a la Urticaria, consiste en máculas uniformes de color rosado, asalmonado hasta de 1 cm, a veces ligeramente realzadas edematosas de aspecto francamente urticariano de forma irregular y a veces márgenes serpinginosos, rodeadas de zonas pálidas. Las lesiones individuales duran unas pocas horas, a veces más en la tarde que en la mañana, y el rash en conjunto tiende a persistir por meses o años con exacerbaciones y remisiones. A diferencia de la Urticaria, no hay prurito en este tipo de rash y no tiende a migrar, pero lentamente cambia de forma (48,110).

ERITEMA MULTIFORME. Existen ciertas erupciones especialmente las inducidas por drogas, cuyo aspecto clínico cabalga entre la Urticaria y el Eritema Multiforme. Sin embargo, las lesiones pápulo vesiculosas y ampollosas (lesiones en iris), y el frecuente compromiso de mucosas, así co- o la histopatología ayudan a diferenciar a este síndrome (100,110).

ERITEMAS "TOXICOS". Este término poco descriptivo y preciso usado sobre todo por dermatólogos del siglo XIX para referirse a erupciones exantemáticas en las cuales no se podía identificar un agente infeccioso o químico preciso. Tales erupciones pueden ser localizadas o diseminadas. Se caracterizan por eritema y en cocasiones lesiones de aspecto uriticiano y púrpura. En estadios tempranos, las leones aparecen como ronchas pero sin prurito y duran mucho más que en la Urticaria Aguda, además de que aparecen otros elementos. Los factores etiológicos que se proponen son diversos, e incluyen infecciones virales, reacccones a drogas y otras enfermedades sistémicas. Este diagnóstico es cada vez me--nos frecuente en vista de la habilidad creciente para hacer diagnósticos con etiología comprobada (110).

PURPURA ANAFILACTOIDE DE HENOCCH-SCHÖNLEIN. Representa una vasculitis por hipersensibilidad que se ha asociado a infecciones bacterianas o virales, así como a medicamentos, - alimentos, picaduras de insecto, etc. Es común en niños y jóvenes adultos. Existe compromiso cutáneo, dolor abdominal, artralgias y en algunos casos compromiso renal. En piel las lesiones son más frecuentes en piernas, regiones glúteas, - superficie de extensión de extremidades, etc. Consisten en lesiones purpúricas palpables y a veces lesiones urticarianas de distribución simétrica. Ocasionalmente tales lesiones urticarianas pueden dominar el cuadro clínico. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y la biopsia revelará datos de una vasculitis leucocitoclástica. En general el pronóstico es bueno (48).

DERMATITIS HERPETIFORME. En ocasiones lesiones de tipo urticariano pueden ser un acompañante de la Dermatitis Herpetiforme que generalmente se asocian a las lesiones vesiculosas de esta enfermedad. Las lesiones tienden a durar unos cuantos días y aunque el prurito generalmente está presente, la topografía de la dermatosis sobre superficies de extensión (codos, rodillas) generalmente facilitan el diagnóstico, lo mismo que la histopatología y la respuesta al tratamiento con DDS (110).

Con respecto al Diagnóstico Diferencial del Angioedema se pueden mencionar las siguientes entidades: Dermatitis por Contacto, Erisipela, Celulitis, Linfedema, Síndrome de Melkersson Rossenthal, y Edemas de otra Etiología.

DERMATITIS POR CONTACTO. Cuando existen casos de DXC sobre párpados, que producen edema intenso que puede durar días pero a veces sólo 48 hrs, se deberá hacer el diagnóstico diferencial con Angioedema. Generalmente la inspección cuidadosa

revelará otros datos como piel eczematosa y a veces desca-
mación con intenso prurito (110).

ERISPELA. Infección aguda dermoepidérmica producida por estreptococos. Se localiza con predilección en cara, piernas, etc. y tiende a ser unilateral. Está constituida por una placa rojiza, edematosa, dolorosa que se extiende periféricamente con borde bien definido. Los datos que ayudan a diferenciarla del Angioedema es que existe fiebre, y dolor local, así como en ocasiones ataque al estado general (34,93).

CELULITIS. Corresponde a una infección aguda del tejido celular subcutáneo producida tanto por estreptococo beta, como por el estafilococo dorado. Se caracteriza por una zona más o menos extensa, con eritema, edema y dolor local. Aquí los bordes no son precisos. Generalmente es complicación de una herida o un traumatismo.

LINFEDEMA. Sobre todo el de los labios y párpados se puede presentar al principio como episodios de edema que dura más días y sólo al pasar el tiempo se observa engrosamiento de la piel suprayacente. Sin embargo, en general no hay edema muy importante, pero esto varía de paciente a paciente. El curso es crónico y algunos casos son congénitos.

SINDROME DE MELKERSON ROSENTHAL. Consiste en parálisis facial recurrente, edema de labios recurrente y lengua escrotal, generalmente unilateral. El edema de los labios puede empezar como episodios recurrentes indistinguibles del angioedema. Después de cada ataque, existe tendencia al engrosamiento y en ocasiones se transforma en una verdadera queilitis granulomatosa. Hasta la fecha no hay tratamiento efectivo (17,48,110).

EDEMAS DE OTRA ETIOLOGIA: Incluyen casos de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, obstrucción de la vena cava superior, mixedema, tromboflebitis, etc.

TRATAMIENTO

Durante mucho tiempo el tratamiento de la Urticaria se basó en medidas empíricas, como las que recomendaba Haberdén (-1710-1801) que consistían en aplicar tópicamente lociones - refrescantes sobre la piel, las cuales "no eran mejores que los remedios internos" (110). John Lwas Milyon en 1876 en un artículo publicado en el Edinburgh Medical Journal menciona en detalle los tratamientos para la Urticaria disponibles en el siglo XIX. Dentro de los tratamientos tópicos - menciona: baños de vapor, lociones y fomentos calientes. En cuanto a medicamentos orales incluía: el bicloruro de mercurio, cloruro de arsénico, colchicina, y solución ácida de - hierro. Entre otros consejos sugería: dietas ricas en alimentos harinosos, guisantes, papas, leche, huevos, etc. Se prohibía beber cerveza y en vez de ésta se permitía tomar vino tinto (69).

En 1901 la adrenalina se aisló por primera vez por Takamine y Bell Aldrich. Dos años más tarde ya se usaba en el tratamiento del asma y del shock quirúrgico. En 1903, Portier y Richet al estudiar la Enfermedad del Suero, descubren el mecanismo de la Anafilaxia, por lo que en 1913 Charles Richet recibe el premio Nobel (110). El uso de la adrenalina para el tratamiento de las reacciones anafilácticas se reportó - por Wilson y O'Brien en 1912 (10,110).

La histamina se sintetizó antes de reconocer su importancia biológica, como contaminante casual del cornezuelo de centeno. Dale y Laidlaw (1910) sometiendo a la histamina a un estudio farmacológico intensivo, descubrieron que estimulaba - la contracción del músculo liso. En 1927 Best, Dale y col. - aislaron la histamina de muestras frescas de hígado y pulmón estableciendo así sin lugar a dudas que esta amina es un --

constituyente natural en el organismo. Y así surgió el nombre de histamina, del griego histos (tejido) (40). También - Sir Henry Dale ganó el premio Nobel por sus investigaciones en este campo. Los estudios de Lewis con su célebre "triple respuesta" apoyó la idea de que la sustancia "H" se liberaba por las células de la piel por la acción de estímulos traumáticos (40).

En esta época, tanto la Urticaria como el asma, así como el - shock anafiláctico podían ser reproducidos experimentalmente por la histamina, así que la búsqueda para sintetizar fármacos que tuvieran efectos contrarios a esta amina comenzó.

En la década de los 30's se usaron inyecciones de histamina - (Hapamine) con el fin de desarrollar tolerancia. También se usaron enzimas como la histaminasa para degradar a la histamina, abandonándose dichas medidas al no encontrar buenos resultados.

No fue sino hasta 1937 que Bovet, Ungar, Parrot y Staub en el Instituto Pasteur en París sintetizaron ésteres fenólicos que por primera vez protegían a cobayos de dosis letales de histamina. Sin embargo, estos primeros derivados eran muy tóxicos para uso clínico. En 1942 Bovet y col. sintetizaron el primer antihistamínico para uso clínico (Antergán) que demostró ser efectivo contra la Urticaria. En 1957 Daniel Bovet recibió - también el premio Nobel por el descubrimiento de los primeros antihistamínicos (40,87,96).

En los Estados Unidos, para finales de la II Guerra Mundial (1945), Lowe y col. descubren el hidrocloreuro de difenhidramina (Benadryl). Curtis y Owen reportan en ese año el primer estudio clínico usando defenhidramina en el tratamiento de - la Urticaria con buenos resultados (96).

A partir de los años 40's se inició una búsqueda intensa de nuevos antihistamínicos y actualmente contamos con una innumerable lista de estos compuestos, cuyo uso clínico va desde la Urticaria, Rinitis, Conjuntivitis Alérgica, hasta el manejo del Asma Bronquial (40).

En 1972 en base a los estudio de Black y col. se dió otro - gran paso en el terreno de las drogas antihistamínicas. En este caso se descubrió el primer agente bloqueador H_2 , la lla mada burimamida y posteriormente en 1976 se dió a conocer la cimetidina. Ambos medicamentos inhiben la producción del áci do clorhídrico en la mucosa gástrica. Desde entonces el tra tamiento de la úlcera péptica se ha modificado considerable mente (40,96).

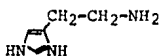
TERMINOLOGIA. Como se había mencionado, la histamina ejerce su acción sobre las células blanco, por medio de dos tipos - de receptores: los receptores H_1 y los receptores H_2 , por lo que actualmente se habla de agentes bloqueadores H_1 y H_2 .

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA.

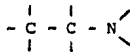
Son drogas que bloquean los receptores para la histamina, oc upando estos sitios sobre las células efectoras por lo que esta acción es competitiva, selectiva y reversible. Es impor tante enfatizar, que los antihistamínicos no impiden la degra dación de la célula cebada, sino que impiden la función de la histamina ya liberada, sobre los tejidos (28,40).

ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS BLOQUEADORES H_1 .

Los antihistamínicos tienen en común, como la histamina, el poseer un grupo etilamina:

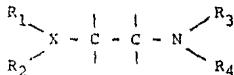


Histamina



Grupo Etilamina

La mayoría de los antihistamínicos se pueden representar por la fórmula general:



R₁ y R₂ pueden ser grupos carboxilo o aromáticos heterocíclicos.

R₃ y R₄ grupos metilos.

X puede ser O₂, N, C.

En base a estas variables químicas, los antihistamínicos se han clasificado en los siguientes grupos:

- 1) ETILENDIAMINAS (cuando X es N)
- 2) ETANOLAMINAS O ETERES DE AMINOALQUIL (cuando X es O₂)
- 3) ALQUILAMINAS (cuando X es C)
- 4) PIPERAZINAS (cuando X es C + un anillo piperazina)
- 5) FENOTIAZINAS (cuando X es N como parte de un núcleo fenotiazínico)
- 6) MISCELANEO

ETILENDIAMINAS.	Nombre comercial	Dosis	Hrs. Acción
Maleato de Pirilamina	Neo-Antargan	25-50 mg	4-6
Tripelenamina	Piribenzamina	25-50 mg	4-6

En este grupo se incluyen algunos antagonistas H₁ más específicos y activos. Aunque sus efectos centrales son relativamente débiles no tienen valor terapéutico, hay somnolencia en muchos pacientes. Los efectos secundarios gastrointestinales son muy comunes. Este grupo contiene algunas de las drogas bloqueadoras H₁ más antiguas y conocidas.

ETANOLAMINAS.	Nombre Comercial	Dosis	Hrs. Acción
Clorhidrato de Difenhidramina	Benadryl	25-50 mg	4-6
Dimenhidrato	Dramamine	50 mg	4-6
Maleato de Carbinoxamina	Clistin	4 mg	3-4

Las drogas de este grupo son potentes y efectivos bloqueadores H_1 que poseen significativa actividad antimuscarínica y tienen pronunciada tendencia a inducir sedación. En dosis convencionales el 50% de los paciente experimenta somnolencia. Los efectos gastrointestinales son bajos.

ALQUILAMINAS.	Nombre Comercial	Dosis	Hrs. Acción
Maleato de Clorfeniramina	Cloro-Trimetón	4-8 mg	4-6
Maleato de Bromofeniramina	Dimetane	4-8 mg	4-6

Las Alquilaminas figuran entre los agentes bloqueadores H_1 más potentes y son relativamente efectivos a dosis bajas. Estas drogas no son tan popensas a producir somnolencia y figuran entre los agentes más apropiados para su uso diurno, pero no se debe olvidar que un una proporción significativa de pacientes experimentan dicho efecto. Los efectos secundarios de estimulación del SNC son más comunes en este grupo que en otros.

PIPERAZINAS,	Nombre Comercial	Dosis	Hrs. Acción
Ciclizina	Marizine	50 mg	4-6
Meclizina	Bonadoxina	25-50 mg	12-24

Son en general bloqueadores H_1 de acción prolongada y frecuencia comparativamente baja de somnolencia. Se usan en casos de mareos por cinetosis y náuseas. Tienen efectos depresores del

SNC y efectos anticolinérgicos. En animales de laboratorio tienen efectos teratogénicos y están contraindicados en el embarazo.

FENOTIAZINAS.	Nombre Comercial	Dosis	Hrs. Acción
Prometazina	Fenergán	25-50 mg	4-6
Clorhidrato de Fenotiazina	Largactil	25-50 mg	8-12

Son bloqueadores H_1 con considerable actividad anticolinérgica. Tienen importante efecto sedante y antiemético. Son capaces de potenciar analgésicos, sedantes y anestésicos generales por lo que a veces se usan como medicación preanestésica.

MISCELANEOS	Nombre Comercial	Dosis	Hrs. Acción
Ciproheptadina	Peractin	4 mg	4-6
Clorhidrato de Hidroxicina	Atarax	ñ0-25 mg	6-8

La Ciproheptadina además de ser un bloqueador H_1 es un antagonista de la serotonina. Tiene leve actividad anticolinérgica y posee leves propiedades depresoras centrales. Uno de sus efectos secundarios es el aumento de apetito, con el consecuente incremento de peso y mayor crecimiento en los niños (28,40).

El Clorhidrato de Hidroxicina es uno de los antihistamínicos H_1 más potentes con propiedades antiserotonérgicas y anticolinérgicas. La mayoría de los pacientes responden a 25 mg c/6 hrs u c/8 hrs, aunque puede haber somnolencia (64,95).

EFFECTOS SECUNDARIOS GENERALES. Se ha dicho que una persona de cada cuatro experimenta alguna reacción desagradable durante su tratamiento con un determinado bloqueador H_1 . El efecto secundario más frecuente y el único común a todos los

antihistamínicos es la sedación sobre todo aquellos del grupo de las fenotiazinas y de las etanolaminas. Aunque este efecto puede ser un auxiliar recomendable en el tratamiento de algunos pacientes hospitalizados o antes de dormir, interfiere con las actividades diurnas del paciente y es inconveniente al trabajar, conducir automóviles, etc. Otras acciones centrales desfavorables son: mareos, tinitus, incoordinación, diplopia, temblores, etc. A nivel intestinal puede haber anorexia, náuseas, malestar epigástrico, etc. Otros efectos de tipo atropínico de algunos antihistamínicos son: sequedad de boca y vías respiratorias, hipotensión, cefalea, etc.

Estas drogas se consiguen facilmente y con cierta frecuencia son causa de envenenamiento accidental en niños o instrumentos de suicidio en adultos. Cuando existe sobredosis importante sus efectos centrales son el mayor peligro. Puede haber alucinaciones, ataxia, incoordinación, convulsiones, midriasis, y en etapa terminal, coma profundo y muerte generalmente de 2 a 18 hts en casos de intoxicación severa (40).

El entusiasmo inicial por los antihistamínicos ha disminuido con el tiempo. Actualmente los reportes clínicos no señalan ya un 95% de alivio sintomático. Para algunos antihistamínicos esto es cercano al 35% (16). Uno de los motivos fundamentales es la sedación que en algunos casos es una considerable desventaja (96).

Recientemente se han descrito nuevos compuestos de este gran grupo de los antihistamínicos H_1 , con nuevas cualidades y perspectivas.

La Oxatomida, derivado del benzoimidazol, se dice que inhibe la secreción de mediadores producido por el mastocito (aunque no explican el mecanismo de acción intrínseco), y por -

otro lado bloquea los receptores H_1 , así como contraresta los efectos de la serotonina. La dosis recomendada es de - 30 mg c/12 hrs. Sin embargo, presenta efectos colaterales (somnolencia, resequead de boca) simialars a los antihistamínicos tradicionales. Al parecer estudios preliminares mues tran que la oxatomida puede ser útil en la Urticaria (84,108).

Existen dos nuevos antihistamínicos H_1 que al parecer no tienen acción sedante. Ellos son el Astemizol y la Terfenadina.

El Astemizol es un antihistamínico H_1 sin efectos anticolinérgicos, ni antiserotoninérgicos. En animales de laboratorio se ha visto que no cruza la barrera hematoencefálica. En el hombre esto aún no se comprueba. Sin embargo, en los primeros ensayos clínicos se ha visto que no produce sedación, ni cambios en el EEG. La dosis recomendada es de 60 mg c/12 hrs. (7). En un estudio reciente doble ciego de 24 pacientes con Urticaria Crónica, la Terfenadina mostró ser una droga - altamente efectiva y no sedante (14). No obstante, en otro estudio doble ciego utilizando Oxatomida y Terfenadina en 31 pacientes con Urticaria Crónica, ambas drogas mostraron - buena eficacia y tolerancia. El efecto de la Oxatomida fue más rápido. Los efectos colaterales de ambas drogas incluyeron somnolencia y sequedad de boca (118).

Es importante señalar que estas últimas drogas están siendo evaluadas en direrentes ensayos clínicos para manejar diver sas enfermedades: rinitis alérgica, urticaria, fiebre del - heno, etc. Y no se pueden hacer conclusiones categóricas - hasta que los resultados se hayan publicado en revistas - científicas de aceptada calidad, y en un número estadística mente significativo de casos.

AGENTES BLOQUEADORES H_2 .

El descubrimiento y la introducción de estos bloqueadores de los receptores H_2 para la histamina en la década de los 70's aportaron pronto pruebas incontrovertibles de la importancia de la histamina endógena en el control fisiológico de la secreción gástrica (40). Los primeros bloqueadores H_2 que se sintetizaron fueron la Burimamida (Black 1972), posteriormente la metiamida, la cimetidina (1976) y más recientemente la ranetidina (28).

A partir de los estudios de Greaves y col. (43) se demostró que ñps vasos sanguíneos de la piel tenían también receptores H_2 , lo cual podría explicar por qué los antihistamínicos H_1 no siempre suprimían la sintomatología en la Urticaria.

Estudios inciales mostraron que la combinación de los antihistamínicos H_1 y H_2 en el tratamiento de la Urticaria Crónica era más efectivo que el uso de antihistamínicos H_1 únicamente (79)

En un estudio llevado a cabo por Harvey y col. (47) se trató de determinar cual sería el mejor régimen terapéutico en 19 pacientes con Urticaria Crónica utilizando Hidroxicina 25 mg más uno de los siguientes: (1) placebo; (2) terbutalina 2.5 mg; (3) ciproheptadina 4 mg; (4) clorfeniramina 4 mg; (5) cimetidina 300 mg. El régimen más efectivo en este estudio fue la combinación de hidroxicina-cimetidina.

También se ha visto una mayor inhibición del Dermografismo con la combinación de antihistamínicos H_1 y H_2 (68).

Se ha reportado el uso de difenhidramina y cimetidina como tratamiento profiláctico en un paciente con Urticaria al Frío el cual fue sujeto a cirugía cardiodiopulmonar y tuvo que ser sometido a hipotermia. En este caso la combinación de dichos

medicamentos tuvo éxito (49).

Sin embargo, existe cierta controversia al respecto, ya que otros estudios posteriormente no han demostrado o confirmado el éxito de estos tratamientos combinados (21,69,96).

En general, se recomienda que si los antihistamínicos H_1 no han dado resultado, se puede entonces usar combinaciones H_1 hidroxicina, por ejemplo, y H_2 (cimetidina) y aproximadamente en el 50% de los casos habrá una respuesta favorable (79, 95).

La dosis recomendada de cimetidina es de 200 a 400 mg/día para el tratamiento de la Urticaria Crónica en combinación con otros antihistamínicos H_1 (64).

Otros autores recomiendan, cimetidina 300 mg c/6 hrs a 12 - hrs., más antihistamínicos H_1 (95).

Algo importante que se debe de mencionar es que según algunos autores (69), existe cierta retroalimentación negativa en el control de la liberación de histamina mediada por los receptores H_2 de lo cual se infiere que si se usan sólo bloqueadores H_2 , puede empeorar teóricamente la Urticaria. Esto no está aceptado por todos. Se han reportado esporádicamente casos aislados de Urticaria y Angioedema tratados únicamente con cimetidina con muy buena respuesta terapéutica en el curso de 2 años (31).

Otro hecho que no se debe olvidar al hablar de antihistamínicos es que en su forma comercial, algunos de ellos pueden estar asociados a colorantes y conservadores del tipo de la tartrazina y derivados del ácido benzóico, por lo que la eficacia de estos medicamentos puede disminuir, o incluso paradójicamente pueden exacerbar la Urticaria en su fase activa.

Como se describió en el capítulo de Fisiopatología, la Urticaria no se considera actualmente como una simple reacción a la histamina, Por lo menos una docena de mediadores - no histamínicos se han visto que influyen en la patogénesis de esta enfermedad, Esto ha dado origen a la búsqueda de otros recursos terapéuticos, diferentes a los antihistamínicos para el manejo de esta enfermedad.

SIMPATICOMIMÉTICOS. Incluyen agentes tales como la terbutalina y la efedrina que son estimulantes de los receptores - beta 2 adrenérgicos. Como se sabe la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos produce dilatación de los vasos sanguíneos (por relajación del músculo liso), así como broncodilatación por el mismo efecto. También inhibe la liberación de mediadores a partir de mastocitos y basófilos al activar a la adenilciclase, aumentando los niveles intracelulares de AMPc. Por lo que se han usado ampliamente en el tratamiento del asma bronquial. No deberán olvidarse sus efectos colaterales que incluyen taquicardia, palpitaciones, sudoración, vómitos, etc. Debido a lo cual se debe tener precaución en pacientes de edad, con enfermedades cardiovasculares e hipertiroidismo. Se ha reportado que son inefectivos si se usan sólo en el tratamiento de la Urticaria, pero en combinación con antihistamínicos o inhibidores de la fosfodiesterasa, parecen ser útiles (40,95,96).

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA. Incluyen a las metilxantinas como la teofilina y derivados que actúan inhibiendo a la fosfodiesterasa, enzima que se requiere para la conversión de 3'5'AMPc en 5'AMP. En estudios experimentales la teofilina eleva los niveles de AMPc lo que inhibe la degranulación de la célula cebada y basófilo. Estas drogas estimulan el músculo cardiaco y relajan el músculo liso especialmente el bronquial por lo que se han usado en el tratamiento del asma bronquial (95). Con respecto al tratamiento de la Urti

caria con estos agentes, se ha visto que no son efectivos si se usan solos.

CROMOGLICATO DISODICO. En 1967 se reportó por primera vez su uso en el asma bronquial. Se sabe que inhibe la secreción de histamina, y de otras sustancias vasoactivas como la SRS-A - durante las respuestas alérgicas mediadas por IgE. Se ha hablado de que puede bloquear los canales de Calcio en la membrana celular. Se ha indicado en el tratamiento profiláctico del asma bronquial, rinitis alérgica, etc. También se ha usado con éxito en el tratamiento de la Urticaria Pigmentosa y Mastocitosis (23,77). Algunos autores han sugerido su uso en el tratamiento de la Urticaria Crónica causada por aditivos en los alimentos (83).

KETOTIFENO. Derivado del benzo-cicloheptatofeno, se ha usado con éxito como profiláctico en el asma bronquial (4) y recientemente se ha reportado útil en el tratamiento de la Urticaria Crónica (5,89,11,25,24,90,92,86). De este medicamento se hablará extensamente en el próximo capítulo.

RESERPINA. Es un alcaloide derivado de la rawolfia. Se sabe - que agota las reservas de catecolaminas y de 5 hidroxitriptamina en muchos órganos incluyendo al encéfalo y médula suprarrenal. Tiene tanto acción central como periférica. Se ha usado en el tratamiento de ciertos tipos de hipertensión arterial y en casos seleccionados de psicosis (en pacientes que no toleran las fenotiazinas). La dosis usual es de 0.1 a 0.25 mg al día. Sus efectos indeseables incluyen: sedación, reacciones depresivas psicóticas, dolor abdominal, diarrea, disminución del gasto cardíaco, etc. (28,40). Con respecto a su uso en la Urticaria, se ha visto que es útil en algunos casos de Urticaria Colinérgica, aunque se desconoce su mecanismo de acción en estos casos (*).

(*) Comunicación Personal del Dr. A. Saúl

CORTICOSTEROIDES. Raramente se indican en la terapia a largo plazo en la Urticaria Crónica. En los raros casos que no responden en absoluto a cualquiera de los tratamientos antes mencionados, con ataques frecuentes y severos, algunos autores recomiendan iniciar con Prednisona (1 mg/Kg). En general se empieza con 40 mg por una semana y posteriormente se va reduciendo para que pueda ser suspendida a las 4 o 6 semanas. Si las lesiones recurren se va reduciendo más lentamente cada tercer día para que al cabo de 1 a 3 meses se pueda suspender. Los antihistamínicos se pueden usar en conjunción con la Prednisona y se puede continuar con ellos una vez que se descontinúan los esteroides (51,95).

A continuación se expone una lista de las medidas terapéuticas empleadas en los diversos tipos de Urticaria y Angioedema.

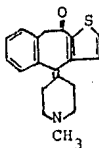
CRITERIOS PARA EL MANEJO DE LA
URTICARIA Y EL ANGIOEDEMA

U. Sec. a Drogas -----	Evitar el uso de tales drogas y medicamentos similares (95)
U. Sec. a Alimentos -----	Dietas de Eliminación (36)
U. por Contacto -----	Evitar los contactantes (115)
U. al Frío -----	Ciproheptadina (41)
U. Colinérgica -----	Hidroxicina 100-200mg/día (41)
Dermografismo -----	Hidroxicina o Difenhidramina "
U. a la Presión -----	Antihistamínicos H ₁ (si fallan, esteroides) (41)
Angioedema Vibratorio -----	Difenhidramina (41)
U. Solar: Tipo I -----	PABA
Tipo II -----	Benzofenonas + D. titanio o Zinc
Tipo III y IV -----	Dióxido de titanio y Oxido Zinc
Tipo V -----	PABA + D. titanio y O. zinc
Tipo Vi -----	Beta carotenos orales

U. Acuagénica	-----	Evitar el agua + antihistamínicos
U. al Calor	-----	Evitar el estímulo + "
Angioedema Hereditario	-----	Danazol (35,95)
Urticaria Crónica Idiopática	--	Hidroxicina 20 a 50 mg c/6-8 hrs 6
		Ciproheptadina 4 mg c/6-8 hrs 6
		Hidroxicina 20 a 50 mg c/6-8 hrs +
		Cimetidina 300 mg c/12 hrs (95)
		Otros

KETOTIFENO

Pertenece al grupo de los benzo-cicloheptatiófenos. Es el hidrogenofumarato del 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4 H benzo - (4,5)ciclohepta(1,2-b)tiófen-10(9H)ona, que posee la siguiente estructura química:



Fórmula: C₁₉H₁₉NOS.C₄H₄O₄

Peso Molecular: 425,53

NOMBRE GENERICO: Ketotifeno (HC-20-511)

NOMBRE COMERCIAL: Zaditen

CAPACTERISTICAS FISICAS. Polvo finamente cristalino, de color pardo amarillento, con sabor ligeramente amargo. Es directamente soluble en agua y estable en una solución ligeramente ácida (71),

ACCIONES FARMACOLOGICAS. Estudios de laboratorio tanto in vitro como in vivo han demostrado que el Ketotifeno tiene - las siguientes propiedades:

- Inhibe la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, y en particular de leucotrienos (SRS-A) de los mastocitos y basófilos (19,70,105).
- Posee actividad antihistamínica al bloquear los receptores H_1 de la histamina.
- Inhibe la fosfodiesterasa del AMPc de manera similar a la teofilina.
- Inhibe el transporte de Calcio a través de la membrana celular, tanto del mastocito como de la célula muscular lisa.
- Inhibe la broncoconstricción inducida por la SRS-A en pulmones de cobayo.
- No posee propiedades antiserotonérgicas o anticolinérgicas (22,71,105).

En resumen se puede decir que el Ketotifeno inhibe la despolarización que depende del transporte de calcio al interior de la membrana celular, por lo que en efecto es un bloqueador en la membrana celular del mastocito y basófilo para el paso de los iones de calcio. Con ello los mecanismos celulares que llevan a la liberación de histamina y de la SRS-A se inhiben. De hecho es también un inhibidor natural de la fosfodiesterasa, completando aún más en el citoplasma del mastocito su acción estabilizadora de membrana. A estos efectos se añade el que es también antihistamínico tipo H_1 sin actividad anticolinérgica ni antiserotonérgica (11, 22,72).

TOXICOLOGIA. Estudios en roedores muestran que el ketotifeno es de baja toxicidad aguda. Los valores de LD 50 se encuentran por arriba de los 300 mg/Kg por VO. Dentro de los efectos adversos se observó excitación, seguida de calambres y somnolencia. Con respecto a la toxicidad crónica en estudios de más de 2 años dando a ratas de laboratorio dosis diarias de 2, 16, y 71 mg/Kg se vió que a las dosis más bajas no se observan efectos tóxicos. Con la dosis más alta se vió aumen

to de peso (70). Estudios en animales de laboratorio no han demostrado ningún efecto sobre la reproducción, fertilidad, ni efectos teratogénicos, ni carcinogénicos, ni tampoco sobre el sistema inmune (9).

FARMACOCINETICA.

ABSORCION: El Ketotifeno tiene una buena absorción intestinal, el tiempo medio de absorción por la vía oral es menor de 1 hora. (120).

DISTRIBUCION: La biodisponibilidad asciende al 50% aproximadamente debido a un efecto de primer pasaje del 50% en el hígado. La fijación a las proteínas plasmáticas a concentraciones de 1 a 200 ug/ml es del 75%. Las concentraciones plasmáticas son análogas en los niños que en los adultos, a las mismas dosis, por lo que se recomienda administrar la misma dosis para adultos en niños mayores de 3 años. El Ketotifeno es capaz de cruzar la barrera placentaria y se han detectado concentraciones mínimas en tejidos fetales (por lo que no se debe administrar en el embarazo).

METABOLISMO: Es en el hígado donde se efectúa la biotransformación del Ketotifeno, siendo su metabolito principal el Ketotifeno-N-glucurónido prácticamente inactivo que se encuentra tanto en sangre como orina. Dicho metabolito se encuentra a concentraciones más altas inicialmente en hígado, riñón y pulmón. Las características de su metabolismo permiten que el Ketotifeno sea administrado c/ 12 hrs. por la VO, permitiendo así mantener niveles sanguíneos adecuados.

EXCRECION: El Ketotifeno se elimina bifásicamente con una vida media corta de 3-5 hrs. y una más larga de 21 hrs. En la orina, alrededor del 1% de la sustancia se excreta inalterada dentro de las 48 hrs y en 24 hrs del 60% al 70% se excreta en forma de metabolitos. Tanto en el hombre como en animales el Ketotifeno se excreta completamente, y no hay evidencias que sugieran retención del medicamento (120).

EFFECTOS COLATERALES. Pueden presentarse sedación y en casos aislados sequedad de boca y ligero vértigo. También se han reportado efectos como: somnolencia, aumento de peso y apetito, sed y tinnitus, esporádicamente (25,89).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS. El Ketotifeno puede - potenciar los efectos de sedantes, hipnóticos, antihistamínicos y del alcohol. Se han reportado casos de trombocitopenia reversibles cuando se usa el Ketotifeno simultáneamente con hipoglucemiantes orales.

SOBREDOSIS. Incluye somnolencia a sedación severa, confusión, desorientación, taquicardia e hipotensión, convulsiones e hiperexcitabilidad (especialmente en niños), coma reversible. El tratamiento debe ser sintomático. Si el medicamento ha sido tomado recientemente, se deberá efectuar lavado gástrico; si existe excitación, convulsiones, etc., se darán barbitúricos de corta duración (benzodiazepinas).

DOSIFICACION. Adultos una tableta de 1 mg c/12 hrs. En niños mayores de 3 años o con peso superior a los 12 Kg, se calcula la dosis a razón de 0,02 mg/kg de peso, cada 12 hrs.

PRESENTACION. Tabletas (ranuradas) 1 mg
Solución (120 ml) Cada 5 ml = 1 mg de Ketotifeno

INDICACIONES. El Ketotifeno se ha usado ampliamente como tratamiento profiláctico a largo plazo en: asma bronquial, bronquitis alérgica, fiebre del heno (4,11,13,19,37). Cabe mencionar que el Ketotifeno no es efectivo para inhibir las crisis asmáticas ya establecidas. También se ha usado en el tratamiento de la rinitis alérgica (13), Urticaria Pigmentosa (24), y de la Urticaria Crónica (11,5,25,86,89,90).

ENSAYOS CLINICOS.

A continuación se mencionan algunos estudios clínicos recientes donde se ha utilizado el Ketotifeno en el tratamiento de la Urticaria.

Barbosa y col. (5) en 1980 pensando en que el Ketotifeno al actuar como un antihistamínico H_1 y a la vez como un inhibidor de la liberación de mediadores, sería útil en el tratamiento de la Urticaria Crónica y Aguda. Administró el medicamento a 15 pacientes a razón de 1 mg c/12 hrs VO. Obtuvo buenos resultados en 5 pacientes (33%), regulares en 5 pacientes (33%) y malos en el tercio restante. Por lo que sugirió que el Ketotifeno parecía ser útil sólo en un número limitado de casos de Urticaria.

En 1981 Saihan (89) reportó un estudio abierto en el que participaron 14 pacientes (12 con U.C. y 2 con U. físicas). Fueron tratados con la combinación de terbutalina 5 mg y Ketotifeno 1 mg ambas drogas 3 veces al día. El autor menciona que el tratamiento fue efectivo en 10 de los 14 pacientes es decir en un 71%. Sin embargo, en 3 pacientes 21% se tuvo que suspender el tratamiento por los efectos colaterales (temblor y palpitaciones) de la terbutalina. En 1 paciente hubo un fracaso total al tratamiento. Por lo que concluye que la combinación de Ketotifeno y terbutalina puede ser útil en el tratamiento de la Urticaria Crónica.

Por su parte Camarasa y Moragas (11) reportan en 1982, los resultados de un estudio abierto utilizando Ketotifeno para el tratamiento de 26 pacientes con U. Crónica. 23 de éstos tenían U. Crónica Idiopática (UCI), 5 U. Colinérgica, 3 Dermografismo, 2 U. por Salicilatos, y 3 U. Solar. La dosis fue de 1 mg c/12 hrs por tres meses. En todos los pacientes el prurito desapareció. En 13 pacientes (36%) desapareció la Urticaria (4/5 U. Colinérgica; 4/23 UCI, 2/2 U. por

Salicilatos; 2/3 Dermografismo; 1/3 U. Calor), Hubo mejoría importante en 5 pacientes (14%), mejoría relativa en 2 pacientes (5%) y en 7 pacientes (19%) no hubo respuesta. Solo dos enfermos refirieron somnolencia. Los autores sugieren - que el Ketotifeno a las dosis mencionadas puede ser útil en el tratamiento de la Urticaria.

Czerniawaska y col. en 1982, realizaron un estudio abierto utilizando Ketotifeno 1 mg c/12 hrs por 4 semanas en 14 pacientes con U. al Frío Adquirida. Se utilizó la prueba del cubo del hielo y el cuadro clínico como parámetros. Después de 2 semanas de tratamiento el 50% de los pacientes mostró mejoría y en el 21% desapareció totalmente la Urticaria. A las cuatro semanas de tratamiento 12 de los 14 pacientes es decir el 85% mostraron una mejoría importante. Entre los efectos colaterales detectados se encuentran: somnolencia al principio del tratamiento en 56%, 49% aumento de apetito. - Los autores concluyen que el Ketotifeno es efectivo en el tratamiento de la Urticaria al Frío Adquirida, y que aumenta la tolerancia de los pacientes a la exposición al frío (25).

Czarnetzki (24) publicó en 1983, los resultados de un estudio doble ciego cruzado, utilizando Ketotifeno en 12 pacientes con Urticaria Pigmentosa, a la dosis de 1 mg c/12 hrs. por 3 meses. Diez pacientes mostraron mejoría marcada en relación al prurito y a las lesiones urticarianas. Cuando se cambió a placebo la sintomatología retornó en el 60% de los pacientes. Después de 10 meses de tratamiento los pacientes siguen con un buen control de sus síntomas. El Ketotifeno en este grupo se asoció en un 40% a somnolencia leve.

Saihan y Littlewood (90) publican nuevamente en 1983 un estudio doble ciego cruzado en 15 pacientes con U. Crónica - los cuales se agruparon al azar utilizando una secuencia -

de 3 semanas de tratamiento con lo siguiente: ketotifeno y terbutalina; terbutalina y placebo; ketotifeno y placebo; placebo y placebo. Al final de las 12 semanas de tratamiento se vió que 9 pacientes respondieron mejor al tratamiento de Ketotifeno y Terbutalina; 1 paciente respondió mejor a la terbutalina, y 1 no mejoró. Los autores indican que en algunos pacientes la combinación de Ketotifeno y terbutalina puede ser de ayuda.

Sauer y col. (92) reportaron en 1983 un estudio sobre el efecto del Ketotifeno y la oxatomida en la liberación de histamina posterior a la inmersión del antebrazo en agua helada en 4 pacientes con U. al Prío. Se trató de un estudio abierto. Primero se administró Ketotifeno 2 mg al día por 1 semana, hubo un descanso de 1 semana y una semana después se administró oxatomida 60 mg/día. Clínicamente todos los pacientes mejoraron tanto en lo que respecta al prurito como con lo que respecta al número y tamaño de las ronchas usando tanto oxatomida como Ketotifeno. También se tomaron muestras de sangre para determinar niveles de histamina en ng/ml. Se demostró que tanto el Ketotifeno como la oxatomida redujeron la liberación de histamina, aunque el efecto de la oxatomida fue mayor al del Ketotifeno.

Recientemente, Pinol y Carapeto (86), reportaron en 1984 su experiencia tratando 26 pacientes con U. Crónica y Angioedema con Ketotifeno en un estudio abierto. La dosis varió de 1 mg c/8 hrs. a 1 mg c/24 hrs según cada paciente. La duración del estudio fue de 12-122 días (media 39). Los resultados fueron muy buenos en 61% (16/26) con desaparición total de los síntomas; buenos en 19% (5/26); moderado en 11% (3/36) y falla al tratamiento en 7% (2/26). La tolerancia fue buena en el 80%. Los autores consideran que el Ketotifeno es un buen agente terapéutico para el tratamiento de la Urticaria Crónica Idiopática y el Angioedema.

ENSAYO CLINICOVALORACION DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA
DEL KETOTIFENO EN LA URTICARIA CRONICA
ESTUDIO DOBLE-CIEGO

Ya que algunos pacientes con Urticaria Crónica responden - pobremente a los antihistamínicos habituales, es interesante ensayar en nuestro medio otras alternativas terapéuticas para el manejo de esta entidad, y en vista de que se ha reportado que el Ketotifeno puede ser útil en la Urticaria - Crónica, se decidió llevar a cabo este estudio de tipo doble ciego para evaluar estadísticamente su utilidad en esta enfermedad.

OBJETIVOS.

1. Evaluar la eficacia del Ketotifeno en el tratamiento de la Urticaria Crónica.
2. Determinar la tolerancia y efectos colaterales del Ketotifeno en la Urticaria Crónica.

MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se trata de un estudio doble ciego, prospectivo, comparativo, longitudinal, sobre dos grupos randomizados aleatoriamente de 20 pacientes cada uno, utilizando Ketotifeno y Placebo.

SELECCION DE LA MUESTRA, La muestra incluyó 40 pacientes de ambos sexos, mayores de 9 años de edad, con diagnóstico de Urticaria Crónica Idiopática con una evolución mayor de 6 - semanas, procedentes de la Consulta Externa del Servicio de Dermatología (32 pacientes) y del Servicio de Alergia e Inmunología (8 pacientes) del Hospital General de México, SSA, durante el periodo comprendido del 10. de Agosto de 1984 al 28 de Febrero de 1985.

Los criterios de exclusión fueron: mujeres embarazadas o lactantes; pacientes diabéticos o con insuficiencia hepática o renal; antecedentes de alcoholismo o drogadicción; haber recibido otros antihistamínicos una semana anterior al estudio; haber recibido esteroides tópicos o sistémicos, aspirina, antibióticos, etc., en las últimas dos semanas previas al estudio; y por último pacientes poco cooperativos.

PROCEDIMIENTO. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos: un grupo de 20 pacientes recibió Ketotifeno (comprimidos 1 mg)c/12 hrs.; el segundo grupo recibió Placebo - c/12 hrs. VO. La duración del tratamiento fue de 3 meses.

En la visita inicial se realizó historia clínica completa, especificando la topografía, número y tamaño de las lesiones, así como la intensidad del prurito.

Se evaluaron los pacientes en visitas subsecuentes a los 15, 30, 60 y 90 días de tratamiento.

Se practicaron los siguientes exámenes de laboratorio al inicio y final del tratamiento: BH completa, PPH y CPS.

En cada visita se registraron los efectos secundarios especificando el tipo de reacción, duración, e intensidad, etc.

CRITERIOS DE EVALUACION.

Incluyeron los siguientes parámetros:

TOPOGRAFIA: Generalizada, Diseminada, Localizada

INTENSIDAD DEL PRURITO:

Ausente (0) Leve (1) Moderado (2) Severo (3)

NUMERO DE RONCHAS:

Ausente (0) De 1 a 10 (1) De 11 a 30 (2) Más de 30 (3)

TAMAÑO DE LAS LESIONES:

Ausente (0) Menos de 5 mm (1) De 6 a 15 mm (2) Más de 15 mm (3)

VALORACION SUBJETIVA DEL PACIENTE:

Alivio Completo (0) Alivio Marcado (1) Alivio Leve (2)
 Ningún Alivio (3) Síntomas más Intensos (4)

La suma de los puntos obtenidos en los primeros tres parámetros mencionados, proporcionó la calificación global, la cual se determinó al inicio del estudio y en los diferentes controles (visitas).

La evaluación estadística de los resultados se efectuó por medio de los métodos de la prueba de T de Student y la de Chi Cuadrada.

RESULTADOS

De los 40 pacientes iniciales, 4 pacientes fueron excluidos del estudio por falta de cooperación, quedando en total 18 pacientes del grupo Ketotifeno y 18 pacientes del grupo Placebo.

SEXO: De los 36 pacientes tratados 24 fueron del sexo femenino y 12 del masculino. La relación en cuanto a sexo fue de 2:1 en favor del sexo femenino.

EDAD: La edad mínima fue de 9 años y la máxima fue de 58 años con una edad promedio de 25.9 años. La más alta incidencia correspondió al grupo de edades comprendidas entre los 10 y los 29 años de edad (Tabla 1).

ANTEC. FAMILIARES ALERGICOS: Fueron positivos en un 47.2%

ANTEC. PERSONALES DE ATOPIA: Fueron positivos en un 2.7% en asociación a Asma Bronquial.

TRATAMIENTO PREVIO: El 58.3% había recibido antihistamínicos con malos resultados, el 33.3% había recibido antihistamínicos con regulares resultados, el 16.6% había recibido esteroides sistémicos, y el 8.3% otros (vitaminas, etc.).

Tabla 1. Distribución por Edad de los 36 pacientes con U. C.

EDAD	NO. PACIENTES
9 AÑOS	2
10 - 19	10
20 - 29	11
30 - 39	7
40 - 49	4
50 - 59	2
TOTAL	36

Los brotes urticarianos fueron episódicos o intermitentes en el 75% de los casos y continuos o persistentes en el 25% .

TIEMPO DE EVOLUCION: El tiempo de evolución promedio del padecimiento fue de 4.5 años. (Tabla 2).

Tabla 2. Tiempo de Evolución en
36 pacientes con U. C.

DURACION	No. PACIENTES
6 SEMANAS - 1 AÑO	15
1 - 5 AÑOS	10
5 - 10 "	5
MAS DE 10 "	6

A continuación se presentan los resultados por separado de cada grupo (KETOTIFENO y PLACEBO) del Análisis Estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOENSAYO CLÍNICO KETOTIFENO VS PLACEBO EN URTICARIA CRÓNICAA. GRUPO PRINCIPIO ACTIVO (ketotifeno) n = 18

1. Edad: mínima: 9 años
 máxima: 58 años
 Edad promedio (+ desviación estandar):
 24.33 + 11.84

2. Sexo: masculino: 9 casos (50%)
 femenino: 9 casos (50%)

3. Antecedentes familiares alérgicos:
 positivo en 8 casos (44.4%)
 negativo en 10 casos (55.6%)
 positivo a Asma Bronquial: 4 casos (22.2%)
 positivo a Urticaria: : 3 casos (16.7%)
 positivo a Rinitis Alérgica: 1 caso (5.5%)

4. Padecimiento alérgico asociado:
 negativo: 14 casos (77.8%)
 positivo: 4 casos (22.2%)
 positivo a Asma Bronquial: 1 caso (5.5%)
 positivo a Alimentos: 3 casos (16.7%)
 positivo a Medicamentos: 1 caso (5.5%)

Nota: Los porcentajes de positivo a un determinado padecimiento y negativos no corresponden al 100% ya que en un paciente se encontró positivo a 2 padecimientos.

5. Medicación previa:

El 100% de los pacientes recibieron algún medicamento previamente con malos o regulares resultados.

Antihistamínicos:	15 casos (83.3%)
Antibióticos:	2 casos (11.1%)
Corticoides:	1 caso (5.5%)
Vitámicos:	1 caso (5.5%)
Alcohol tópico:	1 caso (5.5%)

Nota: El porcentaje total no corresponde al 100% ya que algunos pacientes recibieron 2 medicamentos.

6. Tiempo de evolución:

mínimo: 3 meses

máximo: 13 años

Tiempo de evolución promedio \pm desviación estándar:

3.44 \pm 4.3 años

7. Frecuencia del cuadro al inicio del estudio:

mínima: 2-4 al año: 3 casos (16.7%)

moderada: 4-8 al año: 4 casos (22.2%)

severa: 1 al mes ó mas: 11 casos (61.1%)

8. Tipo de presentación:

Intermitente: 14 (77.8%)

Continuo: 4 (22.2%)

9. Topografía (análisis por método de "chi cuadrada"):

- a) Comparación parámetros observados inicialmente contra observados a los 90 días de tratamiento (final).

Valores observados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	17	1	0	18
FINAL	2	9	7	18
TOTAL	19	10	7	36

Valores esperados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	9.5	5	3.5	18
FINAL	9.5	5	3.5	18
TOTAL	19	10	7	36

Para obtener la discrepancia se restan los valores esperados a los observados y el resultado se eleva al cuadrado, y se divide entre valores esperados. Se suman todos los va

lores obtenidos por este procedimiento, obteniendo así la discrepancia.

Fórmula:

$$D = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$D = 25.24 \quad GL = 2 \quad p < 0.001$$

El cambio que existe es muy significativo ($p < 0.001$) es decir que existe una posibilidad en 1000 de que este se diera por azar.

- b) Comparación de parámetros observados al inicio contra aquellos observados a los 15 días de tratamiento.

Valores observados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	17	1	0	18
15 DIAS	3	7	8	18
TOTAL	20	8	8	36

Valores esperados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	10	4	4	18
15 DIAS	10	4	4	18
TOTAL	20	8	8	36

D = 22.3

GL = 2

p < 0.001

El cambio a los 15 días es significativo ($p < 0.001$) lo que sugiere que el efecto del medicamento se establece desde los 15 días de tratamiento.

10. Prurito

Comparación promedio + desviación estandar inicial vs 15 días, Inicial vs final.

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
2.77 \pm 0.42	0.66 \pm 0.76	0.83 \pm 0.85



p < 0.001

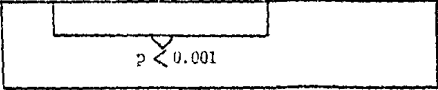


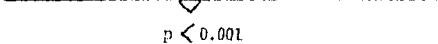
p < 0.001

11. Número de ronchas

Comparación promedio \pm desviación estandar inicial vs 15 días, inicial vs final.

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
2.53 \pm 0.76	0.55 \pm 0.61	0.83 \pm 0.78

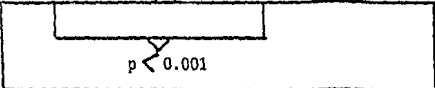

 $p < 0.001$

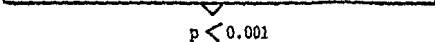

 $p < 0.001$

12. Tamaño de las ronchas

Comparación promedios \pm desviación estandar inicial vs 15 días, inicial vs final.

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
2.55 \pm 0.704	0.55 \pm 0.615	0.72 \pm 0.66


 $p < 0.001$


 $p < 0.001$

13. Puntuaje total (prurito + N° de ronchas + tamaño de las -- ronchas). Comparación promedio \pm desviación estandar inicial vs 15 días, inicial vs final.

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
7.66 \pm 1.49	1.77 \pm 1.85	2.38 \pm 2.05

p 0.001

p 0.001

14. Evaluación subjetiva:

Curación 6 casos (33.3%)
(desaparición de signos y síntomas)

Mejoría marcada 8 casos (44.4%)

Mejoría leve 4 casos (22.2%)

Sin efecto 0 casos

14/18 (77.7%) mostraron alivio marcado o completo.

15. Exámenes de laboratorio:a) B. H. :

Se encontró eosinofilia de 5-9% en 3 (16.7%) pacientes al i nicio del estudio.

b) E.P.S. :

Fué positivo en 3 pacientes (16.7%) a Giardia, Oxiuros, E. Coli respectivamente.

c) F. H. :

No se encontraron alteraciones en las pruebas funcionales - hepáticas en ningún paciente, tanto al inicio como al final del tratamiento.

16. Efectos secundarios:

Somnolencia	8	(44.4%)
Anorexia	3	(16.6%)
Incremento de apetito	11	(61.11%)
Cefalea	2	(11.1%)
Mareo y náusea	2	(11.1%)
Ausente	3	(16.6%)

Nota: El porcentaje y número no corresponde al total de pacientes estudiados (n = 18) debido a que algunos pacientes -- presentaron 2 o más efectos secundarios.

Se encontró somnolencia, cefalea o anorexia en el 50% de los -
pacientes, los cuales fueron de intensidad leve a moderados, -
de carácter transitorio y que no requirieron la discontinuación
del tratamiento.

Se registró aumento del apetito en 11 pacientes (61.1%).

B. GRUPO PLACEBO

1. Edad: mínima: 14 años
 máxima: 50 años
 promedio \pm D.E.: 27.55 \pm 11.32

2. Sexo: masculino: 3 casos (16.7%)
 femenino: 15 casos (83.3%)

3. Antecedentes familiares alérgicos:
 Negativo: 9 casos (50%)
 Positivo: 9 casos (50%)

 Positivo a Asma Bronquial: 2 casos (11.1%)
 Positivo a Urticaria: 6 casos (33.3%)
 Positivo a Rinitis Alérgica: 1 caso (5.6%)

4. Padecimientos alérgicos asociados:
 Negativo: 15 casos (83.3%)
 Positivo: 3 casos (16.7%)

 Positivo a medicamentos: 2 casos (11.1%)
 Positivo a alimentos: 1 caso (5.6%)

5. Medicación previa:

El 100% de los pacientes recibieron algún medicamento con malos o regulares resultados.

Antihistamínicos:	18 casos (100%)
Antibióticos:	1 caso (5.6%)
Corticoides:	4 casos (22.2%)

Nota: El porcentaje total no corresponde al 100% pues algunos pacientes recibieron 2 medicamentos.

6. Tiempo de evolución:

Menor tiempo de evolución:	3 meses
Mayor tiempo de evolución:	23 años
Tiempo de evolución promedio \pm D.E.:	5.11 \pm 6.8 años

7. Frecuencia del cuadro al inicio del estudio:

Mínima: 2-4 al año	4 casos (22.2%)
Moderada: 4-8 al año	3 casos (16.7%)
Severa: 1 al mes o más	11 casos (61.1%)

8. Tipo de presentación:

Intermitente:	13 casos (72.2%)
Continuo:	5 casos (27.8%)

9. Topografía (análisis por método de "chi cuadrada"):

- a) Comparación de parámetros observados inicialmente contra los observados a los 90 días de tratamiento (final).

Valores observados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	16	2	0	18
FINAL	14	2	2	18
TOTAL	30	4	2	36

Valores esperados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	15	2	1	18
FINAL	15	2	1	18
TOTAL	30	4	2	36

Para obtener la discrepancia se procede de igual manera que con el grupo principio activo (ketotifeno).

$$D = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$D = 2.132$$

$$GL = 2$$

$$p < 0.50$$

NO SIGNIFICATIVO

- b) Comparación de parámetros observados inicialmente contra --
los observados a los 15 días de tratamiento.

Valores observados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	16	2	0	18
FINAL	10	4	4	18
TOTAL	26	6	4	36

Valores esperados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
INICIAL	13	3	2	18
FINAL	13	3	2	18
TOTAL	26	6	4	36

$$D = 6.0512$$

$$GL = 2$$

$$p < 0.05$$

10. Prurito

Comparación promedios \pm desviación estandar (D.E.) inicial vs 15 días, inicial vs final

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
2.77 \pm 0.42	1.77 \pm 0.87	1.88 \pm 1.18

$p < 0.001$

 $p < 0.01$

11. Número de ronchas:

Comparación promedios \pm (D.E.) inicial vs 15 días, inicial vs final.

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
2.16 \pm 0.70	1.44 \pm 1.04	1.83 \pm 1.04

$p < 0.01$

 $p < 0.30$

NO SIGNIFICATIVO (N.S.)

12. Tamaño de las ronchas:

Comparación promedios \pm (D.E.) inicial vs 15 días, inicial vs final.

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
2.22 \pm 0.54	1.33 \pm 1.08	2 \pm 1.02

$p < 0.01$

$p < 0.40$ (N. S.)

13. Puntuaje total:

Comparación promedio \pm (D.E.) inicial vs 15 días, inicial vs final.

\bar{X} INICIAL (D.E.)	\bar{X} 15 DIAS (D.E.)	\bar{X} FINAL (D.E.)
7.16 \pm 0.98	4.72 \pm 2.84	5.72 \pm 3.08

$p < 0.01$

$p < 0.10$ (N.S.)

14. Evaluación subjetiva:

Curación (desaparición de los signos y síntomas)	2 casos (11.1%)
Mejoría marcada	3 casos (16.7%)
Mejoría leve	6 casos (33.3%)
Sin efecto	7 casos (38.9%)

5/18 (27.8%) mostraron mejoría marcada o completa.

15. Exámenes de laboratorio:a) B. H. :

Se encontró eosinofilia de 5-6% en 3 pacientes (16.6%) al inicio del estudio, la cual permaneció igual al final del mismo.

b) C. P. S. :

Fué positivo a E. Coli en 1 paciente.

c) F. H. :

No se encontraron alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas en ningún paciente tanto al inicio como al final del estudio.

16. Efectos secundarios:

Somnolencia:	6 casos (33.3%)
Anorexia:	2 casos (11.1%)
Incremento de apetito:	1 caso (5.6%)
Cefalea:	2 casos (11.1%)
Ausente:	9 casos (50%)

Nota: No corresponde al 100% pues algunos pacientes presentaron más de 1 efecto secundario.

Se encontró somnolencia, anorexia y cefalea en 8 pacientes (44.4%) los cuales fueron de intensidad leve, transitorias y que no obligaron a suspender el tratamiento.

Se registró aumento del apetito en 1 paciente (5.6%).

C. COMPARACION EFICACIA PRINCIPIO ACTIVO VS PLACEBO1. Topografía:

Final P.A. vs Final Placebo.

Valores observados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
P. A.	2	9	7	18
PLACEBO	14	2	2	18
TOTAL	16	11	9	36

Valores esperados:

	DISEMINADA	LOCALIZADA	AUSENTE	TOTAL
P. A.	8	5.5	4.5	18
PLACEBO	8	5.5	4.5	18
TOTAL	16	11	9	36

$D = 16.23$

$GL = 2$

$p < 0.001$

La diferencia que existe entre el grupo principio activo y el placebo es muy significativa.

2. Prurito:

Comparación promedios \pm D.E. final vs final grupo P.A. vs placebo.

$\bar{X} \pm$ D.E. PRURITO (P.A.)	$\bar{X} \pm$ D.E. PRURITO (PLACEBO)
0.83 \pm 0.85	1.88 \pm 1.18

$p < 0.02$

3. Número de ronchas:

Comparación promedios \pm D.E. final vs final, grupo P. A. vs placebo.

$\bar{X} \pm$ D.E. N° DE RONCHAS (P.A.)	$\bar{X} \pm$ D.E. N° DE RONCHAS (PBO)
0.83 \pm 0.85	1.83 \pm 1.04

$p < 0.01$

4. Tamaño de las ronchas:

Comparación promedios \pm D.E. final vs final, grupo P.A. vs placebo

$\bar{X} \pm$ D.E. TAMAÑO RONCHAS (P.A.)	$\bar{X} \pm$ D.E. TAMAÑO RONCHAS (PBO)
0.72 \pm 0.66	2 \pm 1.02

$p < 0.001$

5. Puntuaje total (piurito + N° de ronchas + tamaño de las ronchas):

Comparación promedios \pm D.E. final vs final, grupo P.A. vs placebo.

$\bar{X} \pm$ D.E. PUNTAJE TOTAL (P.A.)	$\bar{X} \pm$ DE PUNTAJE TOTAL (PBO)
2.38 \pm 2.03	5.72 \pm 3.08

$p < 0.01$

6. Valoración global subjetiva:

77.7% en el grupo P.A. mostraron mejoría completa o marcada mientras que el 27.8% del grupo placebo mostró mejoría similar.

Aplicaremos el método de "chi cuadrado" para valorar la significancia de dicha diferencia:

Valores observados:

	MEJORIA COMPLETA	MEJORIA MARCADA	MEJORIA LEVE	SIN EFECTO	TOTAL
P. A.	6	8	4	0	18
PLACEBO	2	3	6	7	18
TOTAL	8	11	10	7	36

Valores esperados:

	MEJORIA COMPLETA	MEJORIA MARCADA	MEJORIA LEVE	SIN EFECTO	TOTAL
P. A.	4	5.5	5	3.5	18
PLACEBO	4	5.5	5	3.5	18
TOTAL	8	11	10	7	36

D = 11.672

GL = 3

 $p < 0.01$

TOPOGRAFIA: Con respecto a la Topografía, en el grupo tratado con Ketotifeno, en 17 casos (94.4%) fue diseminada y en 1 caso localizada (5.6%) al inicio del estudio. Al final -- del tratamiento fue en 2 casos (11%) diseminada, en 9 casos (50%) localizada y en 7 casos (39%) ausente. Por lo tanto, la reducción que se registró fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En el grupo Placebo, la Topografía fue diseminada en 16 pacientes (88.8%) y localizada en 2 (11.2%) al inicio. Al final del tratamiento fue diseminada en 14 pacientes (77.7%), localizada en 2 (11%) y ausente en 2 (11%). Este cambio no fue estadísticamente significativo ($p < 0.50$).

PRURITO: De acuerdo a la escala establecida en material y método todos se vio que el Prurito inicial en el grupo tratado con Ketotifeno tuvo un valor promedio de 2.77 ± 0.10 (error - standard) en comparación con el valor promedio al final del tratamiento de 0.83 ± 0.20 . Dicha disminución fue observada desde los 15 días de tratamiento con un promedio de 0.66 ± 0.17 . Ambos cambios fueron altamente significativos ($p < 0.001$). El Prurito en la grupo Placebo se vio disminuido tanto a los 15 días de tratamiento como al final de éste de 2.77 ± 0.09 a 1.77 ± 0.20 y 1.88 ± 0.27 respectivamente. El cambio fue altamente significativo a los 15 días de tratamiento ($p < 0.001$) y menos significativo al final del ensayo ($p < 0.01$). (Fig. 1).

NUMERO DE RONCHAS: De acuerdo a la escala de calificación establecida, sufrió una reducción en el grupo Ketotifeno de 2.33 ± 0.17 a 0.55 ± 0.14 a los 15 días de tratamiento y a 0.83 ± 0.18 al final del estudio. En ambos casos la disminución en el número de ronchas fue altamente significativo -- ($p < 0.001$). El número de ronchas se vio reducido en el grupo Placebo al principio de 2.16 ± 0.16 a 1.44 ± 0.24 ($p < 0.001$) a los 15 días; para aumentar al final del tratamiento a 1.83 ± 0.24 quedando así como un cambio no significativo. (Fig.2).

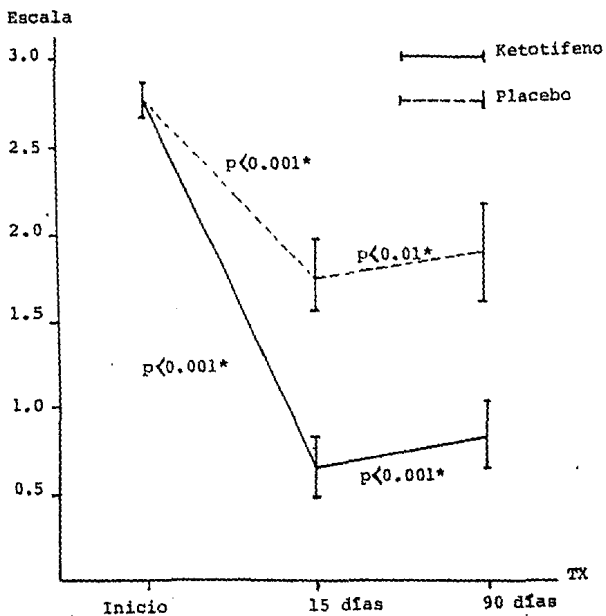


Fig. 1. INTENSIDAD DEL PRURITO A LO LARGO DEL ESTUDIO TANTO EN EL GRUPO KETOTIFENO COMO EN EL GRUPO PLACEBO.

* La significancia del descenso se realizó siempre contra valores iniciales.

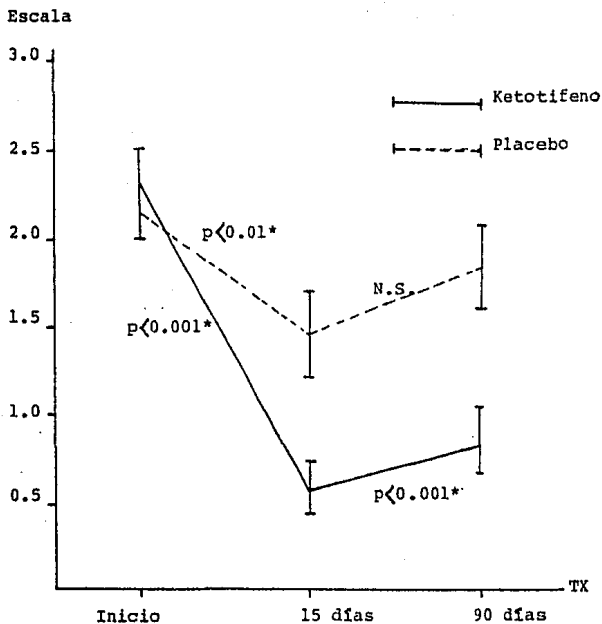


Fig. 2. DISMINUCION EN EL NUMERO DE RONCHAS A LO LARGO DEL ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS.

* La significancia del descenso se realizó siempre contra valores iniciales.

N.S.= No Significativo

TAMAÑO DE LAS RONCHAS: En el grupo Ketotifeno se registró una disminución de 2.55 ± 0.16 al inicio del estudio a 0.55 ± 0.14 a los 15 días de tratamiento y 0.72 ± 0.14 al final de éste ($p < 0.001$). En el grupo Placebo se pudo observar una disminución de 2.22 ± 0.11 inicial a 1.33 ± 0.25 a los 15 días de tratamiento ($p < 0.01$); sin embargo el tamaño de las ronchas aumentó durante el estudio hasta alcanzar un promedio de 2.0 ± 0.24 , es decir la diferencia no fue significativa con respecto al promedio inicial. (Fig. 3).

CALIFICACION GLOBAL: De la suma de las calificaciones obtenidas en Prurito, Número de Ronchas y Tamaño de éstas resultó una calificación global, la cuál en el grupo Ketotifeno fue en promedio al inicio del estudio de 7.66 ± 0.35 ; a los 15 días de tratamiento la calificación global había descendido a 1.77 ± 0.43 con $p < 0.001$ (altamente significativo) al final del tratamiento el descenso de la calificación global fue de un valor promedio de 2.38 ± 0.47 resultando de igual forma altamente significativo ($p < 0.001$) con respecto a la calificación inicial. En el grupo Placebo la disminución de la suma de los valores promedio del Prurito, Número de Ronchas y Tamaño de las mismas fue de 7.16 ± 0.23 inicial a 4.72 ± 0.66 a los 15 días de tratamiento ($p < 0.01$), para aumentar en lo sucesivo hasta alcanzar un valor promedio de 5.72 ± 0.72 al final del estudio; siendo significativo ($p < 0.10$) con respecto a la calificación global inicial, (Fig. 4).

Cabe mencionar, que para obtener la significancia estadística de los parámetros: Prurito, Número y Tamaño de Ronchas se utilizó en todos los casos la prueba estadística de la T de Student.

Por otro lado, se realizó una comparación de la Eficacia del

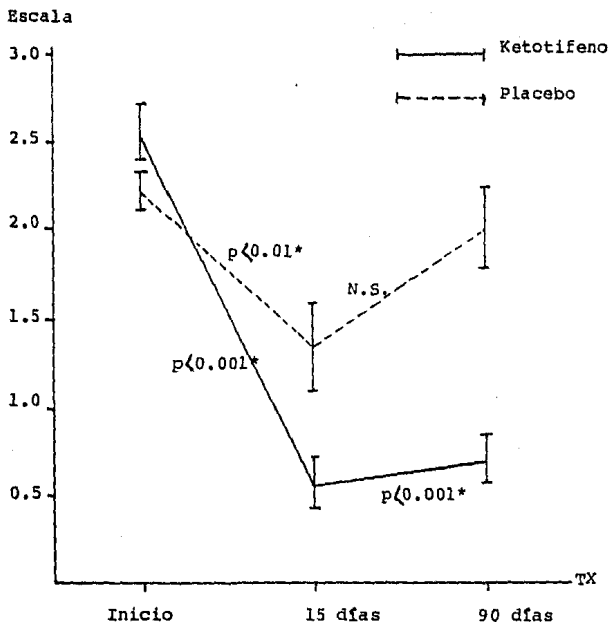


Fig. 3. REDUCCION DEL TAMAÑO DE LAS RONCHAS
DURANTE EL TRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS.

* La significancia del descenso se realizó siempre contra valores iniciales.

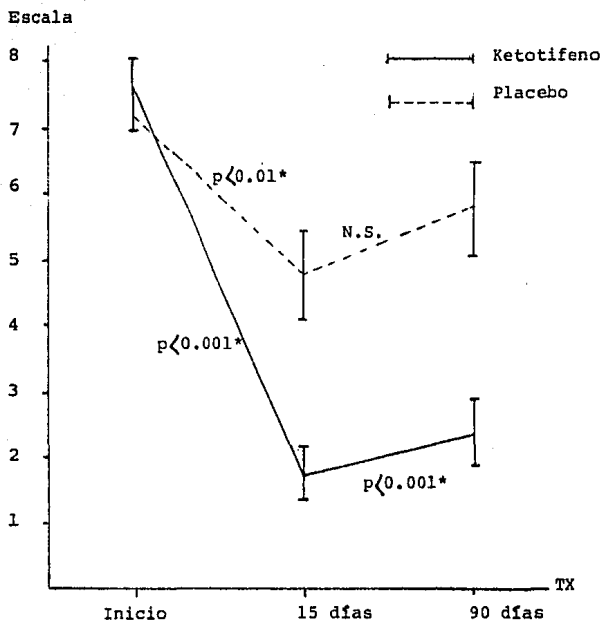


Fig. 4. DISMINUCION DE LA CALIFICACION GLOBAL (PRURITO, NUMERO Y TAMAÑO DE RONCHAS) DURANTE EL ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS.

* La significancia del descenso se realizó siempre contra valores iniciales.

Ketotifeno contra Placebo, observándose que la extensión de las lesiones al final del tratamiento fue menor para el grupo Ketotifeno, con una diferencia estadística de $p < 0.001$.

Al comparar la calificación final del prurito con Ketotifeno se observó una disminución de 0.83 ± 0.20 (error standard) mientras que en el grupo Placebo la disminución fue de 1.80 ± 0.27 , la diferencia entre ambos grupos fue significativa - ($p < 0.02$).

En relación al número y tamaño de las lesiones, se observó una calificación final de 0.83 ± 0.18 y 0.72 ± 0.15 respectivamente en el grupo Ketotifeno, siendo en el grupo Placebo de 1.83 ± 0.24 y 2.0 ± 0.24 respectivamente. La diferencia entre las calificaciones de ambos grupos fueron muy significativas ($p < 0.01$ y $p < 0.001$) respectivamente.

La calificación global al final del tratamiento fue menor - para el grupo Ketotifeno que para el grupo Placebo ($p < 0.01$).

Los valores promedio de las calificaciones del prurito, número de ronchas y tamaño de éstas, así como la calificación global al final del estudio tanto para el grupo Ketotifeno como para el grupo Placebo, se pueden observar en la siguiente tabla:

	Ketotifeno	Placebo	Diferencia Estad.
Prurito	0.83 ± 0.20	1.88 ± 0.18	$p < 0.02$
No. Ronchas	0.83 ± 0.18	1.83 ± 0.24	$p < 0.01$
Tamaño Ronchas	0.72 ± 0.15	2.0 ± 0.24	$p < 0.001$
Calif. Global	2.38	5.72	$p < 0.01$

C O N C L U S I O N E S

1. El Ketotifeno demostró ser más eficaz que el Placebo en el tratamiento sintomático de la Urticaria Crónica Idiopática. El análisis estadístico de los resultados del grupo tratado con Ketotifeno en comparación con el grupo tratado con Placebo (en relación al prurito, disminución del número y tamaño de las lesiones) dió un valor de $p < 0.001$, lo cuál es altamente significativo.

2. En cuanto a la evaluación subjetiva se observó:

	Ketotifeno	Placebo
Alivio Completo	6 Casos (33.3%)	2 Casos (11.1%)
Mejoría Marcada	8 Casos (44.4%)	3 Casos (16.9%)
Mejoría Leve	4 Casos (22.2%)	6 Casos (33.3%)
Sin Efecto	0 Casos (0 %)	7 Casos (38.9%)

Por tanto, 14/18 pacientes (77.7%) del grupo tratado con Ketotifeno mostraron alivio marcado o completo, en contraste con 5/18 (27.3%) del grupo tratado con Placebo -- que mostró mejoría marcada o completa.

3. El efecto del Ketotifeno se estableció desde los 15 primeros días de tratamiento.

4. Los efectos secundarios que se presentaron en el grupo tratado con Ketotifeno fueron: somnolencia leve (44.4%), hiporexia (16.6%), aumento de apetito (61%) y con menor frecuencia: cefalea, mareos y náuseas. En el 16.6% no hubo efectos colaterales. Dichos síntomas fueron de carácter

ter transitorio y no ameritaron la suspensión del -
tratamiento.

5. Este estudio demuestra la Eficacia del Ketotifeno en el manejo de la Urticaria Crónica Idiopática refractaria a otros tratamientos convencionales.
Sin embargo, con el fin de confirmar estos hechos será necesario en un futuro realizar estudios doble -- ciego en un número mayor de pacientes comparando la utilidad del Ketotifeno ante otros antihistamínicos de uso reconocido como por ejemplo: la hidroxicina, o incluso ante otros fármacos más recientes como la terfenadina, el doxepin, etc.

6. Por último, ya que el Ketotifeno se ha usado ampliamente en el tratamiento profiláctico del Asma Bronquial con buenos resultados, sería interesante investigar su potencial utilidad en el tratamiento a largo plazo en la Urticaria Crónica Idiopática.

B I B L I O G R A F I A

1. ACKERMAN, A.B., ET AL.: Differential Diagnosis in Dermatopathology. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982. Pp 42-45.
2. ARMED, R., MOY, R.: Acquired Cold Urticaria. *Int J Dermatol*, 20: 582-584, 1981.
3. ALDRIGE, B., ET AL.: Beware of antihistamines in treating Urticaria. *J Derm Surg*, 2: 4-5, 1980.
4. ANDERSEN, P., ET AL.: Prophylactic effect of ketotifen in bronchial asthma. *Allergol Immunopathol*, 8: 474, 1980.
5. BARBOSA, M.S, ET AL. Ketotifen in urticarias. *Allergol Immunopathol*, 8: 380, 1980.
6. BAZEX, A.: Paraneoplastic dermatosis, in *Dermatology, Proceeding of the XV Intern Congr Dermatology, Mexico 16-21 Oct, 1977*. Ed. Excerpta Medica. Pp 319-325.
7. BETTS, I., ET AL.: Effects of two antihistamine drugs in actual driving performance. *Br Med J*, 288: 281-282, 1984.
8. BOONK, W., VAN KETEL, W.: Skin testing in chronic urticaria. *Dermatologica*, 163: 151-159, 1981.
9. BOREL, J.F.: Effect of ketotifen on the immune system. *Respiration*, 39 (Suppl 1): 38-43, 1980.
10. BORK, K, ET AL.: Histamine levels in interstitial fluid of lesional and perilesional skin in patients with chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol Res*, 206: 269, - 1979.
11. CAMARAS, J.F., MORAGAS, M.J.: Urticaria crónica. Tratamiento con Ketotifeno. *Med Cut Iber Lat Amer*, 10: 339-342, 1982.
12. CARBAJAL, A.: Determinación plasmática de AMPc y GMPc en urticaria crónica. *Alergia*, 27: 139-153, 1980.
13. CARNIMEO, N., ET AL.: The protective effect of ketotifen on allergen-induced nasal symptoms. *Respiration*, 42, 116, 1981.
14. CERIO, R., LESSOF, M.: Treatment of chronic urticaria with terfenadine. *Clin Allergy*, 14: 139-141, 1984.

15. CHALAMIDAS, S., CHARLES, C.: Aquagenic urticaria. Arch Dermatol, 104: 541-546, 1971.
16. CHAMPION, R.H.: Urticaria and angioedema. Br J Dermatol 81: 588-597, 1969.
17. CHAMPION, R.H.: Urticaria, in Textbook of Dermatology. 3rd. Ed. Edited by A. Rook. Blackwell Scientific Publications, London, 1979. Pp 971-979
18. CHAMPION, R.H., HICHET, A.S.: Investigation and management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Dermatol, 7: 291-300, 1982.
19. CHYRECK, B. ET AL.: Effect of ketotifen on the blood - histamine leveles in asthmatic patients. In: Proceed-- ings, Annual Meeting of the European Academy of Allergy and Clin Immun, Vol. 2, Clermont-Ferrand (France) - Sept 81. Publi.: C. Molina. Technique et Documentation (Lavoisier), Paris, 1982. Pp 811-815
20. COHEN, S., OTTESEN, E.: The Eosinophyl, Eosinophilia - and Eosinophyl Related Disorders, in Allergy, Principles and Practice. Vol II. Ed. by E. Middleton. 2nd Edition, Mosby Co, St. Louis, 1983. Pp 701-736
21. COOK, L. SHUSTER, S.: Lack of effecto of cimetidine in chronic idiopathic urticaria. Acta Derm Venerol, 63: 265-267, 1983
22. CRAPS, L, NEY, U.: Ketotifen:Current views on its mecha nism of action and their therapeutics implications. Res piration, 45: 411-421, 1984.
23. CZARNETZKI, B.: Urticaria pigmentosa: clinical picture - and response to oral disodium cromoglycate. Br J Derma- tol, 105: 563-567, 1981.
24. CZARNETZKI, B.: A double-blind cross-over study of the effect of ketotifen in Urticaria Pigmentosa. Dermatolo- gica, 166: 44-47, 1983.
25. CZERNIAWASKA, G. ET AL.: Ketotifen intherapy of cold ur ticaria. In, Proceedings, Annual Meeting of the Europe an Acad of Allergy and Clin Immunol. Vol. 2, Clermont- Ferrand (France), Sept 81. Publ. C. Molina. Technique et Documentation (Lavoisier), Paris, 1982. Pp 828-830
26. DiBACCO, R., DeLEO, V.: Mastocytosis and the mast cell. J Am Acad Dermatol, 7: 709-722, 1982.

27. DICCIONARIO TERMINOLOGICO DE CIENCIAS MEDICAS, Salvat, 1966. Pp 1098-1099
28. DIPALMA, J.: Basic Pharmacology in Medicine. 1st Edition McGraw-Hill, Inc, New York, 1976, Pp 280-290
29. DOUGLAS, M.: Erythema chronicum migrans in America. Arch Dermatol, 114: 253-254, 1973
30. ESCANDE, J.: Urticaire. Encycl méd chirur, Paris. Dermatologie (12350-AN), 4: 7-14, 1974.
31. FARMAN, J., ET AL.: Successful treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema with cimetidine alone. J Allergy Clin Immunol, 73: 842-845, 1984.
32. FISHER, A.: Contact Dermatitis. Lea & Febiger, Philadelphia, 1973. Pp 283-286.
33. FITZPATRICK, Th., ET AL.: Dermatology in general medicine. 2nd. Ed. Mc-Graw-Hill, Book, Co, New York, 1983. Pp 118-121.
34. FITZPATRICK, Th., ET AL.: Color atlas and synopsis of clinical dermatology. Mc-Graw-Hill Inc, New York, 1983. Pp 118-121.
35. GELFAND, J. ET AL.: Treatment of hereditary angioedema with danazol. N Eng J Med, 295: 1444, 1980.
36. GIBSON, A. CLANCY, R.: Management of chronic idiopathic urticaria by the identification and exclusion of dietary factors. Clin Allergy, 10: 699-704, 1980.
37. GIESEN, G.: Changes in the antigen-induced skin reaction under ketotifen, a new antihistaminic substance. Med -- Welt (Stutg), 30: 1359-1360, 1979.
38. GOETZL, E. ET AL.: Immunopathogenic roles of leukotriens in human diseases. J Clin Immunol, 4: 79-84, 1984.
39. GOLDYNE, M.: Leukotriens, clinical significance. J Am Acad Dermatol, 10: 659-668, 1984.
40. GOODMAN & GILMAN: Las bases farmacológicas de la terapéutica, Ed. Panamericana, 6a. Ed., Buenos Aires, 1981. Pp 604-626.
41. GOREVIC, D.: The physical urticarias. Int J Dermatol, 19: 417-435, 1980.
42. GREAVES, M. ET AL.: Heat urticaria. Br J Dermatol, 90: 289, 1974.

43. GREAVES, M, MARKS, L.: Receptors for histamine in human skin blood vessels. *Br J Dermatol*, 97: 225, 1977.
44. HAM, A.: *Tratado de Histología*. 8a. Ed. Interamericana, México, 1983. Pp 275-283.
45. HARRIS, A. ET AL.: Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy*, 51: 161-165, 1983.
46. HARRISON, P.: The annular erythemas. *Int J Dermatol*, 18: 282-290, 1979.
47. HARVEY, R., ET AL.: A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 68: 262, 1981
48. HURWITZ, S.: *Clinical Pediatric Dermatology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1981. Pp 384-388.
49. JOHNSTON, W., ET AL.: Management of cold urticaria during hypothermic cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med*, 306: 219-221, 1982.
50. KAPLAN, A., ET AL.: Identification of a new, physically induced urticaria: cold induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 68: 438-441, 1981.
51. KAPLAN, A.: Chronic urticaria. *Postgrad Med*, 74: 209-222, 1983.
52. KAPLAN, A.: Urticaria and angioedema, in *Allergy: Principles and Practice*, Vol II, Ed E. Middleton. 2nd Edition Mosby Co., St' Louis, 1983, Pp 1341-1360.
53. KENNEDY, D.: Amyloidosis presenting as urticaria. *Br Med J*, 1: 31, 1966.
54. KIRBY, J.: The incidence and other aspects of factitious whealing (dermographism). *Br J Dermatol*, 85: 331-335, 1971
55. KUEHL, F.: Prostaglandins, arachidonic acid and inflammation. *Science*, 210: 978-983, 1980.
56. LAGUNOFF, D.: The role of mast cell in asthma. *Exp Lung Res*, 4: 121-135, 1983.
57. LAWRENCE, C.: Cholinergic urticaria with associated angioedema. *Br J Dermatol*, 105: 543-550, 1981.
58. LEAVELL, U.: Dermographism and erythematous lines in glutethimide overdose. *Arch Dermatol*, 106: 724-725, 1972.
59. LEMANSKE, R. ET AL.: Late phase allergic reactions. *Int J Dermatol*, 22: 401-409, 1983.

60. LEVER, W.: Histopathology of the Skin, 6th Edition. J.B. Lippicot Co., Philadelphia, 1983, Pp 136-137.
61. LEWIS, J. ET AL.: Excercise-induced urticaria, angioedema and anaphylactoid episodes. *J Allergy Clin Immunol*, - 68: 432-437, 1981.
62. LEZNOFF, A. ET AL.: Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*, 119: 636-640, 1983.
63. LUBACH, D.: Urticarial vasculitis. *Allergologie*, 6: 300-#)°, 1983.
64. MADDIN, S.: Current Dermatologic Therapeutics. WB Saunders Co., Philadelphia, 1982. Pp 473-475.
65. MAGANA, M.: Introducción a la Dermatología. la. Edición Impresiones Modernas, S.A., México, D.F., 1984 Pp 195-198
66. MAGNUS, M. ET AL.: Cholinesterase activity in human skin. *Br J Dermatol*, 66: 163, 1954.
67. MAIBACH, G. ET AL.: Contact Urticaria, in *Allergy Principles and Practice*, Vol II, Ed. E. Middleton. Mosby Co., St. Louis, 1983. Pp 1313-1314.
68. MANSFIELD, L., ET AL.: Greater inhibition of dermographia with a combination of H₁ and H₂ antagonists. *Ann Allergy*, 50: 264-265, 1983.
69. MARKS, R.: Chronic idiopathic urticaria. The dilema of - treatment. *Int J Dermatol*, 21: 19-20, 1982.
70. MARTIN, U, ROMER, D.: Ketotifen: a histamine release inhibitor. *Allergy*, 12: 145-149, 1977.
71. MARTIN, U.: The pharmacological properties of a new orally active antianaphylactic compound: ketotifen, a benzocycloheptathiopene. *Arzneum-Forsch/Drug Res*, 28: 770-782, 1978.
72. MARTIN, U., BAGLIOLINI, M.: Dissociation between the anti anaphylactic and the antihistaminic actions of ketotifen. *Neunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 316: 186-189, 1981.
73. MATHEWS, K., ET AL.: Familial carboxipeptidase N deficiency. *Ann Intern Med*, 93:443-445, 1980.
74. MEKORI, Y., ET AL.: Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J Aller Clin Immunol* 72: 681-684, 1983
75. MIDELFART, K., ET. AL.: A case of chronic urticaria and

vitiligo, associated with thyroiditis, treated with PUVA. *Dermatologica*, 167: 39-41, 1983.

76. MONROE, E.: Urticaria, an update review. *Arch Dermatol*, 113: 80-89, 1977.
77. MONROE, E.: Urticaria. *Int J Dermatol*, 20: 32-41, 1981.
78. MONROE, E., ET AL.: Vasculitis in chronic urticaria. *J Invest Dermatol*, 76: 103-107, 1981.
79. MONROE, E., ET AL.: Combined H₁ and H₂ antihistamine - therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol*, 117: 404, 1981.
80. MURPHY, G., ET AL.: Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol*, 109: 343-348, 1983.
81. NATBONY, S., ET AL.: Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 71: 177, 1983.
82. NGUYEN, K., ET AL.: Immunoglobulin E. *Int J Dermatol*, 23: 291-298, 1984.
83. ORTOLANI, C. ET AL.: Sodium cromoglycate and provocation test in chronic urticaria. *Ann Allergy*, 48: 60-62, 1982.
84. PEREMANS, W.: Oxatomide in the treatment of chronic urticaria, a double blind placebo study. *Dermatologica*, 162: 42, 1981.
85. PETERS, M., ET AL.: Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 81: 39-43, 1983.
86. PINOL, J. CARAPETO, F.: Ketotifen treatment in chronic urticaria and angioedema. *Allergol Immunopathol*, 12: 19, 1984.
87. ROOK, A.: The historical background, in Urticaria in the series of Major Problems in Dermatology. Edit. by Warin' W.B. Saunders, Co., London, 1974. Pp 1-9
88. RYAN, T.: Delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*, 80: 485, 1968.
89. SAIHAN, E.: Ketotifen and terbutaline in urticaria. *Br J Dermatol*, 104: 205-206, 1981.
90. SAIHAN, E.: Ketotifen and terbutaline in chronic urticaria. *Br J Dermatol*, 109/Suppl., 24: 31, 1983.

91. SANCHEZ, N., WINKELMANN, R.: Clinical and histopathological spectrums of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*, 7: 599-605, 1982.
92. SAUER, R. ET AL.: The effect of ketotifen and oxatomide on histamine liberation following exposure in cold urticaria. *A. Hautkr*, 58: 1768-1772, 1983.
93. SAUL, A.: Lecciones de Dermatología, Fco. Méndez Cervantes Editor, 10a. Edición, México, D.F., 1983. Pp 345-348
94. SCAGLIA, M., ET AL.: Intestinal parasitosis and allergy. *G Mal Infett Oarassit*, 35: 472-477, 1982.
95. SCHNEIDER, B., ATKINSON, J.: Urticaria and angioedema, in *Dermatology in General Medicine: Update*. Edited by Fitzpatrick. McGraw-Hill Book Co., New York, 1983. Pp 61-79.
96. SHELLY, W.: Commentary, antihistamines and the treatment of Urticaria. *Arch Dermatol*, 119: 442-444, 1983.
97. SMALL, P., ET AL.: Chronic urticaria and angioedema. - *Clin Allergy*, 12: 131-136, 1982.
98. SMALL, P., ET AL.: Chronic urticaria and vasculitis. *Ann Allergy*, 48: 172-174, 1982.
99. SOTER, N., WASSERMAN, S.: IgE dependent urticaria, angioedema and anaphylaxis, in *Dermatology in General Medicine*, Edited by Fitzpatrick, 2nd. Ed. McGraw-Hill, Book Co New York, 1979. Pp 532-548.
100. SOTER, N.: Urticaria and angioedema. *Int J Dermatol*, 18: 517-532, 1979.
101. SOTER, N. : Release of mast cell mediators in patients - with chronic urticaria. *N Eng J Med*, 302: 604, 1980.
102. SUSSMAN, G., ET AL.: Delayed pressure urticaria. *J Aller Clin Immunol*, 70: 337-342, 1982.
103. THOMAS, E., ET AL.: Chronic urticaria secondary to amino benzoic acid. *Arch Dermatol*, 120: 961-962, 1984.
104. THYAGARAJAN, K. ET AL.: Chronic urticaria due to abscessed teeth roots. *Int J Dermatol*, 21: 606, 1982.
105. TOMIOKA, H., ET AL.: Inhibition of chemical mediator release from leukocytes by ketotifen. *Monogr Allergy*, 14: 313-317, 1979.

106. VAIDA, G. ET AL.: Testing for hepatitis B in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 72: 193-198, 1983.
107. VAN ARSDEL, P.: Allergy and adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol*, 6: 833-848, 1982.
108. VERHAEGEN, H.: Oxatomide in the treatment of idiopathic urticaria. *Allergologie*, 3: 30-33, 1980.
109. VERSCHAVE, A., ET AL.: Pseudoallergen-free diet in chronic urticaria. *Dermatologica*, 167: 256, 1983.
110. WARIN, R., CHAMPION, R.: Urticaria, in the series: Major Problems in Dermatology. W.B. Saunders Co, London, 1974, Vol. I. Pp 87-89.
111. WARIN, R.: Factitious urticaria: Red dermographism. *Br J Dermatol*, 104: 285-288, 1981.
112. WARIN, R.: Role of tartrazine in chronic urticaria. *Br J Dermatol*, 284: 1443-1444, 1982.
113. WARIN, R.: Urticarial vasculitis. *Br Med J*, 286: 1919-1920, 1983.
114. WILSON, J., ET AL.: Astemizole in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Allergy*, 13: 131-140, 1983.
115. WINTON, G.: Contact urticaria. *Int J Dermatol*, 21: 573-578, 1982.
116. WITKOWSKI, J., ET AL.: Scabies, a cause of generalized urticaria. *Cutis*, 33: 277-279, 1984.
117. WONG, R.: Dermographism, a review. *J Am Acad Dermatol*, 11: 643-652, 1984.
118. ZABEL, M., ET AL.: Treatment of chronic urticaria with oxatomide and terfenadrine. *Therapiewoche*, 34: 4454-4458, 1984.
119. ZEISS, R., ET AL.: A hypocomplementemic vasculitic urticaria syndrome. *Am J Med*, 68: 867-875, 1980.
120. ZEHNDER, K.: Pharmacokinetics of ketotifen. Data on file. Sandoz Lab. Basle, April, 1977.