

11220
20/04



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de México, S.S.A.

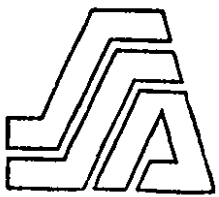
Curso de: Especialización en Alergia e Inmunología Clínica.

TESIS DE POSTGRADO

HISTAMINA COMO TERAPIA EN PACIENTES CON URTICARIA
CRONICA.

presenta

Dra. Edna Maribel Díaz Castro



S. S. A. México,

**D. F. TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



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 esta 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

	<u>PAGINA</u>
I.- INTRODUCCION	1
II.- HISTAMINA	2
A.- Historia	2
B.- Síntesis y Catabolismo de la - Histamina.....	2
C.- Acciones de la Histamina.....	3
D.- Efecto Inmunomodulador de la Hig tamina.....	6
III.- URTICARIA: Generalidades.....	9
IV.- ROL DE LA HISTAMINA EN LA URTICARIA.	11
V.- URTICARIA Y TERAPIA CON HISTAMINA...	13
VI.- RESUMEN.....	16
VII.- ANEXOS	17
VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	18

I.- INTRODUCCION:

Desde su introducción, en 1911, la inmunoterapia se había practicado por los alergistas basándose solamente en las observaciones clínicas de un paciente en particular.

Posteriormente, con el desarrollo de métodos inmunológicos y más resultados clínicos, dieron las bases concretas para explicar los mecanismos involucrados en este tipo de tratamiento.

Desde 1932, muchos padecimientos alérgicos incluyendo en ellos la urticaria han sido manejados con dosis crecientes de histamina, hasta la fecha dicha terapia se practica por algunos alérgicos.

En este trabajo de revisión analizamos los probables mecanismos de acción de la histamina en los pacientes con urticaria, basándonos tanto en su efecto inmunomodulador como en sus concentraciones séricas encontradas en los individuos normales y en los atópicos para conocer esta forma de terapia. Lo hacemos de esta forma porque hay pocas revisiones en la literatura tanto inglesa como española, que estén a nuestra disposición y que hablen de su efecto.

Recientemente se han observado por algunos investigadores que la histamina puede tener efectos anti-inflamatorios y proinflamatorios dependiendo de las concentraciones séricas presentes, es posible que ha concentraciones séricas de 10^{-5} tenga un mecanismo regulatorio, y que en la anafilaxia apenas se obtengan concentraciones de 10^{-3} M, su efecto anti-inflamatorio puede ser obtenido por acción sobre receptores H_2 , con un subsecuente aumento de la enzima adenilciclase y de los niveles de AMPc intracelular como veremos más adelante.

Así que iniciaremos nuestra revisión con el estudio de la histamina y sus efectos farmacológicos; con el estudio de la urticaria, y con los antecedentes del uso de la histamina en padecimientos alérgicos.

II.- HISTAMINA:

A.- Historia:

La histamina fué sintetizada en 1907, tres años más tarde - fué encontrada en extractos de ergot (como un contaminante bacteriano), siendo producida por las bacterias a través de la descarboxilación de la histidina (1).

Posteriormente Dale y colaboradores comienzan una serie de investigaciones con histamina, notando sus acciones farmacológicas, su actividad vasodilatadora, y en 1927, ellos aislan la histamina del pulmón y del hígado y después del músculo y del bazo. (2).

La principal actividad farmacológica fué descrita por Dale y Lailaw en 1910, ellos notaron que su efecto principal variaba entre las especies; en el cerdo de Guinea el principal hallazgo fué la constricción pulmonar, en otras especies, el efecto vascular era el predominante, también se encontró que tenía un efecto directo de estimulación de la contracción cardiaca. En 1919 llegaron a dos conclusiones; una que al aplicarla localmente se producía eritema, roncha y edema y la segunda que al introducirla sistémicamente reproducía síntomas iguales al shock. (1,2).

Por los estudios de Dale y colaboradores se conocen la mayoría de las acciones de la histamina excepto la estimulación gástrica quien fué descrita posteriormente por Popielski. .

B.- Síntesis y Catabolismo de la Histamina:

La histamina es el producto de la descarboxilación del aminoácido histidina, la síntesis es catalizada por una enzima la L histidina descarboxilasa en los mastocitos celulares basófilos y en una gran variedad de células y tejidos, como la epidermis, tracto gastrointestinal Sistema Nervioso Central. (3,4,5).

Es almacenada en granulos que se encuentran en el citoplasma de la célula a una concentración aproximada de 5M por millón de células, y en el mastocito cerca de 10^{-2} a 10^{-3} M. (4,6).

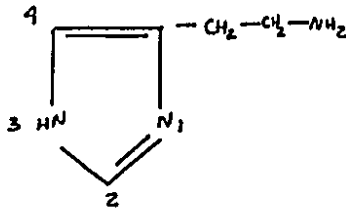
En humanos la histamina es metabolizada a través de dos vías:

- 1.- La N-metiltransferasa que se encuentra en el intestino delgado, hígado, monocitos en forma de N(3)-metilhistamina.
- 2.- Histaminasa o diaminooxidasa encontrándose en la mucosa del intestino delgado, riñón, hígado, piel, placenta, timo, neutrofilos y eosinofilos en forma de ácido acético imidazol. (5).

La histamina, se encuentra en los tejidos humanos en concentraciones de 1 a 10 microgramos / cm (7). Una vez liberada la histamina produce sus efectos máximos en 1 ó 2 minutos y estos persisten unos 10 minutos, el nivel de histamina en sangre total representa principalmente la histamina presente en los basofilos circulantes y es de poca utilidad diagnóstica. (8).

Los valores normales en orina son de 13 ± 8 ng/ml de 14 ± 12 microgramos/24 horas. (7).

La histamina es la 5-beta-imidazolil-etilamina; la nomenclatura designa el nitrógeno adyacente al grupo etilamino, es una potente amina con un anillo imidazol de bajo peso molecular. (4,5).



C.- Acciones de la Histamina:

Las acciones de la histamina son diversas. La infusión IV --

causa aumento de la frecuencia cardiaca, del pulso, hipotensión diastólica, calor cefalea, retornando estos síntomas a lo normal 1 a 2 minutos después de suspendido su uso.

In vitro, causa una serie de anormalidades como son disminución de la regulación de linfocitos T citotóxicos y la liberación de linfocinas, disminución de la producción de linfocitos y de la secreción de granulos, aumento de la actividad supresora de T secundaria a la activación de receptores H2. (3).

Actúa en muchos órganos efectores a través de tres tipos de receptores conocidos hasta la fecha: H1, H2, H3. (4,9).

Los receptores H1 se encuentran sobre todo en las células del músculo liso de los vasos y los bronquios, mientras que los H2 están en las células parietales del estómago y los H3 sobre los nervios perivasculares terminales. (4,5,8).

Hay receptores de histamina en los distintos tipos de linfocitos y también en los basófilos. Los efectos de la histamina sobre los H1 incluyen: contracción del músculo liso, formación de edema resultado de desconexiones endoteliales, hipotensión.

Los eventos atribuibles a los receptores H2 incluyen: aumento del ácido gástrico, aumento en la secreción de moco respiratorio y gástrico. La combinación de las reacciones de H1 y H2 son requeridas para la expresión de reacciones cutáneas como son ronchas y edema, cambios en el ritmo cardiaco cefalea y colapso. -- (8,10).

El receptor H3 recientemente descrito ha sido implicado en la regulación de la síntesis y liberación de histamina del tejido nervioso central y periférico, como de piel y pulmón. (8,11).

Las acciones de la histamina son resumidas en el siguiente cuadro:

HI	H2	H3
Roncha y edema Constricción- bronquial. Secresión de moco. Edema Hipotensión Arritmias car- diacas.	Secresión de ácido gástrico. Broncodilatación. Secresión de moco. Aumento del AMPc. Arritmias.	Inhibición de la liberación y sínte- sis de la histami- na. Inhibición de la - liberación de neu- rotransmisores.

La 2 metil histamina activa los receptores HI mientras que -
la 4 metil histamina es selectiva para los H2. A concentra bajas
la histamina estimula los HI y a concentraciones altas los H2. --
(13).

La activación de los receptores H2 en muchos tejidos ocurre
por un incremento de la actividad de la enzima adenil ciclase y -
esto aumentó los niveles intracelulares de AMPc.

El mecanismo por el cual los receptores HI de la histamina -
propagan su señal a la célula no es enteramente conocido.

Goldberg y colaboradores sugieren que receptores HI y que -
los receptores H2 son antagonistas, y que los receptores HI aumen-
tan el nivel intracelular de 3:5 guanosina monofosfato (GMPc), -
sin embargo los receptores HI y H2 son sinérgicos en varios teji-
dos dando lugar a un aumento de los niveles de AMPc. (5).

Es posible que a concentraciones de $10^{-5}M$ tenga un mecanismo
regulatorio de la respuesta inflamatoria y que durante la anafi--
laxia se alcancen niveles hasta de 10^{-3} , la afinidad para HI es -
10 veces mayor que para H2, el uso de antagonistas para los dos -

es aditivo. (5,13).

D.- Efecto inmunomodulador de la Histamina:

Las actividades de la histamina pueden ser divididas en anti-inflamatorias y pos-inflamatorias, como se discutió anteriormente puede aumentar los niveles de AMPc inhibiendo la función efectora de una gran variedad de células inflamatorias. (3,5,8).

La mayoría de los efectos anti-inflamatorios de la histamina son mediados a través de los receptores H₂, pero grandes concentraciones son requeridas, cerca de 10⁻⁵M para tener una actividad anti-inflamatoria in vitro.

La estimulación inicial al alergen estimula una respuesta - IgE en sujetos atópicos involucrando a la célula presentadora de antígeno y la célula T cooperadora (TH) con la célula B en la mucosa, sitio de entrada al antígeno o en el nódulo linfático local. - La producción local de IgE sensibilisa a los mastocitos celulares que desgranularán ante una futura exposición al antígeno. Los mediadores producen los síntomas clínicos de alergia pero hay un efecto de retroalimentación negativa de estos mediadores particularmente por parte de la histamina sobre otras células del sistema inmunológico. (14,15).

Por ejemplo la histamina ha sido observado suprime la liberación de enzimas lisosomales de los polimorfos nucleares, la desgranulación de los mastocitos celulares y basófilos, todo esto a través de su acción en los receptores H₂, por lo tanto la histamina puede tener un efecto de ampliar o inhibir la respuesta inflamatoria dependiendo de qué receptores están involucrados. (5,10,16).

Recientemente se ha demostrado que a una dosis de 10 microgramos la histamina afecta la migración celular, inhibiendo la liberación de linfocinas por las células T, la formación de células

citotóxicas, la citolisis, la diferenciación de las células B, - inhibe la liberación de histamina de los leucocitos periféricos como la liberación del factor migratorio de los macrófagos. (10, 17, 18).

Bruce Seligmann y colaboradores han observado que la forma como probablemente la histamina modula la quimiotaxis de los neutrofilos parece ser mediada por un receptor H₂ de baja especificidad, la histamina tiene múltiples efectos sobre los primeros pasos de la activación del neutrófilo, inhibiendo por ejemplo la detección de un gradiente de factor quimiotáctico, aumentando consecuentemente la quemokinesis y por lo tanto inhibiendo la quimiotaxis. (19).

Las células T supresoras también son reguladas por estímulos provenientes de la histamina ya que tienen receptores para esta sustancia y al reaccionar con él inducen a la síntesis de AMPc. (20). Como consecuencia de este efecto las células T supresoras son activadas y estas pueden tener un efecto de retroalimentación negativa sobre la respuesta de la IgE, también se ha observado por algunos investigadores que la histamina a bajas concentraciones induce la formación de células T supresoras, (Ts), y que además la histamina inducida por estas células supresoras es efectiva en suprimir la IgE. (5,20,21).

Se ha observado por algunos investigadores que los linfocitos de pacientes alérgicos tratados con pequeñas cantidades de histamina responden pobremente a la estimulación de mitógenos, -- así mismo se ha observado que el mecanismo de retroalimentación de las células Ts sobre la respuesta de IgE es defectuosa en los atópicos, pudiendo ser éste uno de los factores que lleven al desarrollo de alergia en individuos susceptibles. (5, 14,20).

Por lo tanto la histamina produce supresión con disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos y antígenos, si esta -

forma de regulación es anormal como sucede en los atópicos, habrá un defecto regulatorio de la respuesta de la IgE, esta actividad supresiva defectuosa ha sido observado es corregida por inyecciones de terapia alérgica. (20, 22, 23,24).

Una gran cantidad de histamina en estudios realizados en pacientes alérgicos es requerida para inducir una supresión de la respuesta inmunológica esto observado por estudios realizados in vitro. Esto puede deberse a lo siguiente:

- 1) Receptor dañado o una pobre afinidad de la histamina por el receptor.
- 2) Aumento de la actividad de la histaminasa.
- 3) Por la presencia de factores inhibitorios en el suero, - que no ha sido confirmado en estudios realizados para ve rificar esta suposición.
- 4) Activación crónica de las células de los pacientes atópi cos in vitro por la histamina circulante, o sea la llama da desensibilización o fenómeno de "Down". (25).

De la primera suposición no se ha encontrado evidencia por los estudios que hasta la fecha se han realizado al respecto, de la segunda en cultivos de células de pacientes atópicos y de con troles no se ha observado una mayor actividad de la enzima, lo mismo para el tercer punto, que no se ha comprobado por ningún es tudio realizado hasta la fecha. En cuanto al cuarto punto los re sultados de J.D. Martínez y colaboradores han favorecido este -- punto por los resultados obtenidos en sus investigaciones; donde se obtuvo que los plasmas de los pacientes atópicos estudiados - tenían grandes niveles de histamina, sin embargo no se excluye - la posibilidad que en el estado atópico las células blanco para la célula supresora que lleva el receptor de histamina puede ser anormal. (25).

III.- URTICARIA:

Generalidades:

La urticaria es definida como una reacción cutánea bien delimitada, caracterizada por la presencia de elevaciones cutáneas -- eritematosas o blanquesinas de la parte superior del corión de la dermis, que por lo general se acompaña de prurito. (5).

La permeabilidad vascular es el factor más importante en la fisiopatología de las reacciones urticariales.

Se puede dividir en aguda aquella que tiene una duración menor de 6 semanas y crónica cuando la duración es mayor que esta; en un 80% de los casos la causa no llega a aclararse.

La urticaria se puede clasificar en:

- Inmunológica.
- Anafilactoide.
- Física y diversas. (5)

La inmunológica puede ser del tipo I, II, o III de la clasificación de Gell y Goombs.

En la urticaria Inmunológica de tipo I existe la participación del mastócito con el anticuerpo IgE y con el antígeno, con la subsecuente liberación de mediadores.

En la urticaria inmunológica tipo II se tiene la participación de anticuerpos citotóxicos generalmente IgG o IgM, responsables por lo general de las urticarias que acompañan las reacciones transfusionales.

En la urticaria tipo III son desencadenadas por complejos antígeno-anticuerpo, con capacidad de activar el complemento, y de-

sencadenar la liberación de mediadores, como por ejemplo la enfermedad del suero.

En la urticaria anafilactoide intervienen vías inmunológicas o bioquímicas pero sin que concurren antígenos o anticuerpos específicos. El angioedema hereditario debido a una deficiencia o disfunción genética, de carácter autosómico dominante, del inhibidor de la CI-esterasa que actúa sobre el primer componente del complemento. (5,13,26).

La urticaria física que puede ser desencadenada por diversos factores físicos y ambientales, aquí tenemos al dermatografismo, en donde se desconoce el mecanismo fisiopatológico, pero que en algunos pacientes la reacción puede ser mediada por IgE. También en el grupo de urticarias físicas se tiene a la urticaria por frío que puede ser familiar o idiopática, en esta última se ha comprobado una desgranulación mastocitaria asociada a un aumento de los niveles de histamina en plasma. La urticaria al frío también acompaña a otras enfermedades subyacentes como la hemoglobinuria paroxística lúctica, la crioglobulinemia.

La urticaria por calor o, colinérgica en la que hay liberación de histamina mediada por acetilcolina procedente de las fibras nerviosas simpáticas colinérgicas, presentándose a los pocos minutos después de una exposición al calor, emociones o ejercicio, y es transmitida pasivamente con el suero. (5,27,28).

Otros ejemplos de urticaria física lo incluyen: la urticaria y angioedema por presión en el que se desconoce el mecanismo fisiopatológico de este fenómeno, la urticaria acuogena que se presenta en algunos pacientes tras el contacto con agua, el angioedema vibratorio que es transmitida genéticamente con carácter autosómico dominante, desconociéndose el mecanismo fisiopatológico preciso. (8).

En las urticarias diversas; en ciertas situaciones en que la urticaria y el angioedema no son fácilmente clasificables en las

anteriores entonces son clasificables aquí. Comprenden la urticaria papular, la pigmentosa, la mastocitosis sistémica, las infecciosas, psicogena, la que acompaña a ciertas enfermedades, y la idiopática.

La urticaria papular: en que el habon inmediato se debe a -- una reacción de hipersensibilidad tipo I mientras que el componente tardío puede corresponder a una reacción tipo IV. (5,8).

La urticaria pigmentosa de causa desconocida suele ser leve y localizada en el niño y desaparece en la pubertad.

La mastocitosis sistémica mucho más grave secundaria a la -- acumulación de mastocitos en la dermis, los síntomas son secundarios a la liberación de histamina. (8).

La urticaria secundaria a ciertas enfermedades como colagenopatías, enfermedades malignas, desequilibrios hormonales.

La urticaria y angioedema idiopáticos: en su etiología no se conoce en el 80 a 90% de los casos, por lo general son pacientes no atópicos, con IgE, VES, recuentos sanguíneos normales, sin signos de enfermedad sistémica, estudios de inmunofluorescencia -- negativos, depósito de complemento negativo (8,5).

IV.- ROL DE LA HISTAMINA EN LA URTICARIA:

La urticaria en su simple forma nos recuerda a la reacción de roncha y edema observado cuando la histamina es inyectada en la -- piel.

La biopsia de lesiones urticariales agudas revela dilatación de las pequeñas venulas y capilares localizados en la superficie -- de la dermis con ensanchamiento de las papilas dérmicas, tumefac-

ción de fibras colágenas, esto secundario a la liberación de varios mediadores. (27,29).

En el cuadro número I del anexo puede observarse diferentes tipos de urticaria física y los mediadores que intervienen en ellas.

Recientes estudios han observado que la histamina es el principal mediador liberado en las urticarias inducidas por los fríos, así como la inducida por el ejercicio y la vibratoria. Parece que la histamina es la responsable del prurito edema e hipotensión característicos de estos desórdenes. (2, 27).

Hay reportes de transferencia pasiva en pacientes con urticaria por frío con respecto a controles, así como involucro de la IgE y en algunos casos de la IgM. (27).

En la urticaria facticia o dermatografismo, en que la transferencia pasiva ha sido reportada, se involucra a la histamina como el mediador final causante de dicha patología. En una serie de estudios realizados por Lewis y colaboradores encontraron que la inyección subcutánea de 100 microgramos de histamina produce formación de edema de igual tamaño al de los pacientes con dermatografismo, en otra serie de estudios se observó que la inyección del líquido del edema en piel normal producía un edema que reproduce al de la histamina en una concentración de 1 microgramo /ml. (2,29).

En la urticaria crónica idiopática en quienes no hay evidencia de enfermedad ni de alergia, la biopsia demuestra lesiones urticariales típicas con infiltrado perivascular, con células al rededor predominando eosinófilos, el estudio del líquido del infiltrado revela elevación marcada de la histamina, otras evidencias de lo anterior es encontrado por Kern y Lichtenstein, aunque el mecanismo no es conocido. (2).

V.- URTICARIA Y TERAPIA CON HISTAMINA:

Desde 1932 ha sido reportado el uso de la histamina en padecimientos alérgicos; donde Bray Roth y Horton obtuvieron buenos resultados, en pacientes con hipersensibilidad a la luz, en 1933 Ernst y Banks reportan su uso en la hipersensibilidad al frío, en 1935 Dznich y Thiberge hablan de su éxito en el tratamiento -- del asma, en 1940 Capps y Young así como Alexander en cualquier manifestación alérgica. (30).

En 1941-43 Fell y colaboradores usando un complejo antigénico; histamina ligada a globulina de suero de caballo, llamada en esa ocasión antígeno H, inmunizaron animales con este compuesto -- obteniendo resultados sorprendentes como ser; una resistencia aumentada al choque anafiláctico, pero unicamente si estos animales son sometidos a tratamiento inmunizante con inyecciones de histamina. (31).

Con esto se inicia el tratamiento de las enfermedades alérgicas, con histamina.

Sheldon, Fell, Johnston y Howes en 1941 estudiaron el comportamiento de individuos alérgicos e inmunizados con el antígeno H y evaluaron la respuesta de estos pacientes con pruebas de piel alérgicas; en varios casos pudieron observar un aumento de la resistencia a la aplicación cutánea de otro agente; Cohen y Friedman confirmaron estos resultados y además observaron que muestras de sangre de un individuo inmunizado con antígeno H tenfa una gran capacidad de destruir la histamina por observaciones in vitro. (31).

En 1958 Salazar Mallen en su libro la alergia en la práctica; nos habla del tratamiento con histamina de la urticaria y el edema angioneurótico, con histamina. (32).

El la aconseja sobre todo en las urticarias tóxicas, en las reflejas, en las formas "oscuras de urticaria", utilizando clorohidrato de histamina I mg, combinada con agua bidestilada 10 ml, y ↘

a una dilución de 1:10000 que se inyecta diariamente, hipodérmicamente, comenzando con una décima de cm hasta alcanzar la dosis -- máxima de 1 cc; posteriormente se aumenta la concentración de histamina hasta de 1:1000. El aconseja su uso hasta 0.50 (32).

Otros reportes del uso de gamma-globulina-histamina en pacientes atópicas con síndrome premenstrual por Atton-Chamla y colaboradores, ellos estudiaron 138 mujeres con antecedentes familiares y personales atópicos, pruebas de piel positivas, eosinofilia, bajos niveles de histamina y grandes de IgE, se utilizó la histamina subcutáneamente en estudios preliminares obteniéndose un 70% de respuesta satisfactoria, y sobre todo en pacientes con altos niveles de IgE. (33).

Como se observa hasta ahora los pocos reportes del uso de esta terapia en padecimientos alérgicos ha sido en la mayoría de -- los casos satisfactoria, en el Servicio de Alergia del Hospital - General de México se ha utilizado desde su fundación por el Dr. - Salazar Mallen, obteniéndose hasta la fecha resultados satisfactorios observables solo clínicamente sobre todo en pacientes con urticaria; no se encuentra ningún otro estudio de laboratorio que - apoye dicho tratamiento en ese servicio.

¿Cómo actuaría la terapia con histamina en estos pacientes?

Como se discutió anteriormente en el capítulo la histamina - como inmunomodulador; se requieren de grandes concentraciones de histamina en el individuo para que esta tenga un efecto anti-inflamatorio in vivo, concentraciones que ni en la anafilaxia son - obtenidas para llevar a cabo dicho efecto. Esto es obtenido a través, de un efecto de retroalimentación negativo, sobre una gran cantidad de células que tienen receptores tipo H₂, suprimiendo de esta forma la liberación de enzimas lisosomales, de los polimorfo nucleares (PMN); la desgranulación de los mastocitos celulares y basofilos, inhibiendo la citolisis, la diferenciación de células B, inhibiendo la liberación de histamina de los leucocitos perifé

ricos, como la liberación del factor migratorio de los macrófagos.

Además su acción sobre las células T supresoras; aumentando su actividad y por lo tanto induciendo a la síntesis de AMPc y con un fenómeno de regulación en la producción de IgE al suprimir a los linfocitos T cooperadores y por lo tanto a las células B.

¿ Porqué algunos pacientes no responderían a dicha terapia?

Esta respuesta la esperaríamos encontrar en los postulados - de J. D. Martínez y colaboradores. (25).

Al tener grandes cantidades de histamina en circulación para ejercer un efecto inmunomodulador in vivo, y la pobre respuesta a esta, tendríamos que pensar en anormalidades del receptor para - histamina, o investigar las otras posibilidades como ser aumento de la actividad de la histaminasa que en dichos estudios, no se - comprobó este punto. De aquí surgen nuevas inquietudes que quedan planteadas para una siguiente investigación, y contar en el futuro con una nueva forma de terapia alternativa en los pacientes alérgicos.

VI.- RESUMEN:

Los estudios hasta ahora realizados; de la histamina como te
rapia de enfermedades alérgicas han sido satisfactorios.

Nuestra experiencia clínica con dicha terapia va encaminada
a apoyar dicha terapia, como pretendemos demostrar en un estudio
que actualmente realizamos en el Servicio de Inmunología Clínica.

Nosotros sugerimos que su mecanismo de acción se basa en que
la histamina actúa como una sustancia inmunomoduladora de la res-
puesta inmunológica. Como se mencionó anteriormente las dosis pro
ducidas endógenamente aún en la anafilaxis no son suficientes pa-
ra producir dicho efecto; por lo que se usa su administración exó
gena.

Nuestras experiencias son encaminadas al uso de esta terapia
en la urticaria; futuros estudios deberán ser realizados para eva
luar su efecto en otros padecimientos alérgicos.

VII.- ANEXOS:

CUADRO No. 1

DIFERENTES TIPOS DE URTICARIAS FISICAS Y MEDIADORES INVOLUCRADOS

T I P O	M E D I A D O R
FRIO	HISTAMINA
CALOR	NO INVESTIGADO
COLINERGICA	HISTAMINA, ACETILCOLINA OTROS MEDIADORES COMO SEROTONINA
SOLAR	DATOS INSUFICIENTES
DERMOGRAFISMO	HISTAMINA
VIBRATORIA	HISTAMINA
PRESION	NO INVOLUCRADA LA HISTAMINA

Fuente:

De Histamine: its role in physiological and pathological processes.
Monographs in allergy.

Vol. 13, Series editor. Switzerland. 1978.

VIII.- BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Beaven, Michael A. Histamine: its role in physiological and pathological processes. Monographs in allergy. Vol. 13. Series Editors. Basel (Switzerland). 1978.
- 2.- Ciba Foundation symposium. The physiological society the British pharmacological society. "Histamine". Edit. J.A. Churchill Ltd. London 1956.
- 3.- Lawrence B., Schwartz, M. D. Ph D. "Mediators of human mast cells and human mast cell subsets". Annals of allergy. Vol. 58. pp-226-235. 1987.
- 4.- Stephen I Wasserman, MD. "Histamine and the preclinical pharmacology of cetirizine". Annals of allergy Vol. 59. 1987. Part II.
- 5.- Middlenton Elliot, Jr. Reed Charles E., Ellis Elliot F. Allergy principles and practice. Edit The C.V. Mosby Company Vol. Two 2 Edicion, Louis Toronto 1983. x
- 6.- Asad Samir I, M. D; Robert Murdoch PhD; Lawrence J. F. Youlten M. D, Ph D. and Maurece H. Lessof, M.D. Plasma level of histamine in aspirin sensitive urticaria. Annals of allergy Vol. 59 pp-219-222. 1987.
- 7.- Myers Gwendolyn, B. S, Mildred Donlon, Ph. D. and Michael Kaliner MD. "Measurement of urinary histamine Development of methodology and normal values. J. Allergy Clin Immunology, Vol. 67. No. 4. pp-305-311. 1981.
- 8.- Lawlor G.J., Jr, T.J. Fischer. Manual de alergía e inmunología Edit. Salvat, Barcelona, España. 1985.

- 9.- Black J. W., W.A.M, Duncan, C.J. Durant, C.R, Ganellin and E.M. Parsons. "Definition and antagonism of histamine H2X receptors". Nature Vol. 236. 21, 1972.
- 10.- Bosse William W, Jeffrey. Histamine inhibition of neutrophil lysosomal enzyme release: an H2 Histamine Receptor Response. Science 1976.
- 11.- Epps Dennis, PhD; Susan Greiwe Kut Virt, BS; and Jeffrey W - Potter, MS. "In vitro effects of cetirizine and histamine on human neutrophil function". Annals of allergy Vol. 59, part. II-1987.
- 12.- M.P. Nair, Cilik J.M. Schwartz SA. Histamine induced suppressor factor inhibition of NK cells reversal with interferon and interleukin 2.J. Immunology 1986. Vol. 136.
- 13.- Malka Samuel. Médico Inmunólogo, Alergólogo. Pediatra. Topicos en Alergia e Inmunologia Clínica. Edit. Científica Médica, Caracas Venezuela. 1987.
- 14.- Roit Ivan Jonathan, Brostoff David Male Immunology. Edit. The C.V. Mosby Company. St Louis Toronto 1987.
- 15.- Benveniste J. "The human basophil desgranulation test as an in vitro method for the diagnosis of allergies". Clinical allergy Vol. II pp- I-II-1981.
- 16.- Ortiz Librado. "Regulación de la Respuesta Inmunológica" Documento mimeografiado. D.F. México. 1985.
- 17.- Hirsch S. Roger, MD., and Joyce E. Zastrow. Basophil desgranulation. A new method of observation and its correlation with skin testing. J. Allergy Clin Immunol. Vol. 50, número 6. pp. 338-347, 1972.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 18.- G. Valcurone; Tassi GC. "Immunomodulators and allergy.
Resumen. Boll Ist Sieroter Milan. Italia. Vol. 64, 1985.
- 19.- Seligman Bruce E., Mark P. Fletcher, and John I Gallin.
"Histamine modulation of neutrophil oxidative metabolism.
locomotion, degranulation and membrane potential changes.
The Journal of Immunology. Vol. 130 número 4, pp-1902-1909
1983.
- 20.- Hebert Jacques, Roger Beaudoin, Marcel Girard, Andre Beaulieu
Lewis Perelmutter and Claude Tremblay.
"The regulatory effect of histamine on the immune response
III defect on in vitro IgE. Production in atopic".
Annals of allergy Vol. 53. pp-138-142, 1984.
- 21.- Perelmutter L. "IgE regulation during immunotherapy of -
allergic diseases". Annals of allergy Vol. 57. pp-78-82, 1986.
- 22.- Sehon Alec, Ph. D. "Specific suppression of IgE antibodies".
The journal of allergy and clinical Immunology, Vol. 62, nú-
mero 5, pp-257-260, 1978.
- 23.- Geczy Andrew F. PhD, Alain L. de Weck, Md, Carolyn L. Geczy
Ph D. and Olga Toffler M.D. "Supression of reaginic antibody
formation in guinea Pigs by anti-idiotip antibodies.
J. Allergy Clin Immunology, Vol. 62 número 5 pp-261-270, 1978.
- 24.- Mingari Canonica G, Mc, Melial G. Colombatti M. and Moretta, L.
"Imbalances of T cell subpopulations in patients with atopic
diseases and effect of specific immunotherapy.
J. Immunology 123 pp-2669-2672, 1979.
- 25.- Martínez J.D., MD, J. Santos, BS, DJ Stechschulte, MD and NI
Abdow, MD, PhD.
"nonspecific suppressor cell function in atopic subjets" J.
Allergy Clin Immunol Vol. 64, número 6 Parte I pp-485-496, 1979.

- 26.- Senent Sánchez Carlos, Gonzálo Requez Feliciano.
Alergología. Edit. Frama. Madrid España 1985.
- 27.- Kaplan Allen P. MD "Mediators of urticaria and Angioedema"
J. Allergy and clinical Immunology Vol. 60 número 5 pp 324-332, 1977.
- 28.- Kraise LB; Shuters. "H1-receptor-active histamine not sole cause of chronic idiopathic urticaria. Lancet Vol. 24 número 2 pp 929-30, 1984.
- 29.- Kay A.B., MD, PHD. "Mediators and inflamatory cells in allergic disease". Annals of allergy 59. Part II pp 35-42, 1987.
- 30.- Yakusi Nakamura Usami. Alergias físicas. Tesis para médico cirujano y partero. México, D.F. 1955.
- 31.- Rocha M. Silva E; Histamine E. Anafilaxia em suas relacoes - com a patogenea doencas alergicas. Edit. Edigraf. Ltd. Sao - Pablo Brazil, 1946.
- 32.- Salazar Mallen Mario D. La alergia en la teoria y en la práctica. Edit. Librería de medicina, México, D.F., 1958.
- 33.- Chamla Atton A; Favre G; Goudard JR; Miller G; Rocca Serra JP "Premenstrual syndrome and atopy a double-blind clinical evaluation of treatment with gamma globulin-histamine complex. Resumen. Pharmatherapeutica. Vol. 2 pp 481-6, 1980.
- 34.- Henderson Willian R. Jr, MD. "Lipid-derived and other chemical mediators of inflammation in the lung. J. of allergy and clinical immunology. Col. 79, N 4, 1987.
- 35.- Phanaphak P; Shocket Al; Arroyave CM; Kohler. Skin histamine in chronic urticaria. J allergy and clinical immunology Vol. 65, 1980.

- 36.- Harvey Robert P, MD, Jewel Wegs, RN and Alan L. Schocket, MD
"A controled trial of therapy in chronic urticaria"
J. Allergy and clinical Immunology. Vol. 68, N 4 pp 262-266,
1981.
- 37.- Roclin, R.E, Sheffer, A.L., Greenedr D.K. and Melmon, KL
"Generation of antigen-specific suppressor during allergy
desentization. The New Eng. J. Med. pp 1213-1219, 1980.
- 38.- Patterson Roy, MD Leslie C., Grammer MD and Martha A.
"Immunotherapy: parameters of assessment. J allergy and cli
nical immunology. Vol. 76 N2 Part II, 1985.
- 39.- Schu Peter H. MD "IgG subclasses-a review. Annals of allergy.
Vol. 58, pp 89-94, 1987.
- 40.- J. Benveniste, MD Egido, V.Gutierrez Milet, and G. Camussi
Dection of immediate hypersensitivity in rabbits by direct
basophil desgranulation.
Journal of allergy and clinical immunol. Vol. 59 N4 pp 271-279
1977.
- 41.- Kisarwala H. H, Maccia, C, Amaran N, Szep, R and Papagiorgiou P
"Suppressor Tcells and soluble supresor factors in allergy.
Effect of inmunotheapy. Clin Allergy 14, pp 2519-2524, 1984.