

23
2 eyn



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ACCION DE LA HISTAMINA
EN LA URTICARIA

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N
ARZATE CAMACHO MARIBEL
BEERRIL AGUILAR ROSA MARIA

Asesor: M. C. PORFIRIO JIMENEZ VAZQUEZ

Revisada
[Signature]

CD. UNIVERSITARIA, MEXICO, D.F.

1994

FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

1.- Introducción.....	2
2.- Histamina.....	3
2.1.- Historia.....	3
2.2.- Síntesis y catabolismo de la histamina.....	4
2.3.- Acciones de la histamina.....	5
2.4.- Efecto inmunomodulador de la histamina.....	7
3.- Urticaria.....	10
3.1.- Generalidades.....	10
3.2.- Triple respuesta clásica de la histamina.....	12
4.- Histamina en la urticaria.....	13
5.- Factores moduladores.....	14
6.- Mecanismos de liberación de mediadores.....	14
7.- Urticaria y terapia con histamina.....	15
8.- Conclusiones.....	17
9.- Bibliografía.....	18

1.- 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 alergólogos.

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 postinflamatorios 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 adenilciclasa y de los niveles 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.

2.- HISTAMINA

2.1.- Historia.

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

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 brazo.

La principal actividad farmacológica fué descrita por Dale y Lailaw en 1910, ellos notaron que su efecto principal variaba entre las especies; en el cardo 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 cardíaca. 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.

2.2.- 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 descarboxilaza en los mastocitos celulares, basófilos y en una gran variedad de células y tejidos, como la epidermis, tracto gastrointestinal, SNC.

Es almacenada en granulos que se encuentran en el citoplasma de la célula a una concentración aproximadamente de 5M por millón de células, y en el mastocito cerca de 10⁻² a 10⁻³M.

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 diaminoxidasa encontrándose en la mucosa del intestino delgado, riñón, hígado, piel, placenta, timo, neutrófilos y eosinófilos en forma de ácido acético imidazol.

La histamina se encuentra en los tejidos humanos en concentraciones de 1 a 10 microgramos/cm. Una vez liberada la histamina produce sus efectos máximos en uno o dos minutos y estos persisten unos diez minutos, el nivel de histamina en sangre total representa principalmente la histamina presente en los basófilos circulantes y es de poca utilidad diagnóstica.

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

2.3.- 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 de 1 a 2 minutos después de suspendido su uso.

In vitro, causa una serie de anomalías como son disminución de 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.

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

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.

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.

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

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

H1	H2	H3
Roncha y edema	Secreción de ácido gástrico.	Inhibición de la liberación y
Constricción bronquial.	Broncodilatación.	síntesis de la histamina.
Secreción de moco.	Secreción de moco.	Inhibición de la liberación de
Edema.	Aumento del AMPc.	neurotransmisores.
Hipotensión.	Arritmias.	
Arritmias cardíacas.		

La 2 metil histamina activa los receptores H1 mientras que la 4 metil histamina es selectiva para los H2. A concentraciones bajas la histamina estimula los H1 y a concentraciones altas los H2.

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

El mecanismo por el cual los receptores H1 de la histamina propagan su señal a la célula no es enteramente conocida.

Goldberg y colaboradores sugieren que receptores H1 y los receptores H2 son antagonistas, y que los receptores H1 aumentan el nivel intracelular de 3:5 guanosina monofosfato (GMPc), sin embargo los receptores H1 y H2 son sinérgicos en varios tejidos dando lugar a un aumento de los niveles de AMPc.

Es posible que a concentraciones de 10^{-5} M tenga un mecanismo regulatorio de la respuesta inflamatoria y que durante la anafilaxia se alcancen niveles hasta de 10^{-3} , la afinidad para H1 es 10 veces mayor que para H2, el uso de antagonistas para los dos es aditivo, de gran importancia para tratar las reacciones alérgicas.

2.4.- Efecto inmunomodulador de la histamina.

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

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 alérgeno 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 sensibiliza 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 estas células del sistema inmunológico.

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 que receptores están involucrados.

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 citólisis, la diferenciación de las células B, inhiben la liberación de histamina de los leucocitos periféricos como la liberación del factor migratorio de los macrófagos.

Bruce Seligmann y colaboradores han observado que la forma como probablemente la histamina modula la quimiotaxis de los neutrófilos 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 quimokinesis y por lo tanto inhibiendo la quimiotaxis.

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. 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.

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 T supresoras 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.

Por lo tanto la histamina produce supresión con disminución de la respuesta proliferativa a mitógeno y antígenos, si ésta forma de regulación es anormal como sucede en los atópicos, habrá un efecto regulatorio de la respuesta de IgE, ésta actividad supresiva defectuosa ha sido observada, es corregida por inyecciones de terapia alérgica.

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 histamina.
3. Por la presencia de factores inhibitorios en el suero; que no ha sido confirmado en estudios realizados para verificar esta suposición.
4. Activación crónica de las células de los pacientes atópicos in vitro por la histamina circulante, o sea la llamada desensibilización o fenómeno de "Down".

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 controles no se ha observado una mayor actividad de la enzima, lo mismo para el tercer punto, que no se ha comprobado por ningún estudio hasta la fecha. En cuanto al cuarto punto los resultados de J.D.Martínez y colaboradores han favorecido este punto por los resultados obtenidos en sus investigaciones; donde se obtuvo que en los plasmas de los pacientes atópicos tenían grandes niveles de histamina, sin embargo no se excluye la posibilidad que en el estado atópico las células blanco para las células supresoras que lleva el receptor de histamina puede ser anormal.

3.-URTICARIA.

3.1.- Generalidades.

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

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 seis 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:

a) Inmunológica.- puede ser de tipo I,II ó III de la clasificación de Gell y Goombs.

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

En la urticaria inmunológica de 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 desencadenar la liberación de mediadores, como por ejemplo la enfermedad del suero.

b) Anafilactoide.- intervienen vías inmunológicas o bioquímicas pero sin que ocurran antígenos o anticuerpos específicos.

c) Urticaria física.- puede ser desencadenada por diversos factores físicos y ambientales.

También en el tipo de urticarias físicas se tiene a la urticaria por frío que puede ser familiar o idiopática, en ésta última se ha comprobado una desgranulación mastocitaria asociada a un aumento de los niveles de histamina en plasma.

También acompaña a otras enfermedades subyacentes como la hemoglobinuria paroxística luética, 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.

Otros ejemplos de urticaria física incluyen: la urticaria y angioedema por presión en el que se desconoce el mecanismo fisiopatológico de éste fenómeno, la urticaria acuógena que se presenta en algunos pacientes tras el contacto con el agua, el angioedema vibratorio que es transmitido genéticamente con carácter autosómico dominante, desconociéndose el mecanismo fisiopatológico preciso.

d) Urticarias diversas.- en ciertas ocasiones 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, la psicógena, la que acompaña a ciertas enfermedades y la idiopática.

3.2. Triple respuesta clásica de la histamina.

1.- Acción directa sobre los capilares y las vénulas, provocando vasodilatación que se traduce por eritema.

2.- Aumento de la permeabilidad vascular de los vasos afectados que conduce a edema localizado y constituye la base de la formación de habón.

3.- Por último, la respuesta en marcha de un reflejo axónico que originado por un estímulo a nivel de una terminación nerviosa local alcanza un ganglio raquídeo de donde parte por vía eferente un estímulo nervioso que induce la vasodilatación de las arterias cercanas, originando el área periférica de eritema que rodea el habón.

El papel de la histamina es fundamental en la aparición de las lesiones cutáneas, como acabamos de analizar en las líneas precedentes. Además de la similitud de la triple respuesta al inyectar histamina en piel, con lo que sucede normalmente en los cuadros urticariales, es de señalar que la inyección de histamina produce intenso prurito al igual que el habón urticarial.

La vida media de la histamina en el comportamiento intravascular es muy corta (aproximadamente 1 minuto).

Además de la histamina otro de los mediadores liberados es el ECF-A (factor quimiotáctico de los eosinófilos de la anafilaxia). La histamina también ejerce un efecto quimiotáctico sobre los eosinófilos a dosis que oscilan entre 10 y 300 mg/ml.

4.- HISTAMINA EN LA URTICARIA.

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

En los estudios se ha observado que la histamina es el principal mediador liberado en las urticarias inducidas por el frío, así como la inducida por el ejercicio y la vibratoria. Parece que la histamina es la responsable del prurito, edema e hipotensión característico de estos desórdenes.

En la urticaria facticia o dermatografismo, en la 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 un microgramo/ml.

En la urticaria crónica idiopática en quienes no hay evidencia de enfermedad ni de alergia, la biopsia muestra lesiones urticariales típicas con infiltrado perivascular, con células alrededor 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.

El papel de la histamina es fundamental en la aparición de las lesiones cutáneas, como acabamos de analizar en las líneas precedentes. Además de la similitud de la triple respuesta al inyectar histamina en la piel, con lo que sucede normalmente en los cuadros urticariales, es de señalar que la inyección de histamina produce intenso prurito al igual que el habón urticarial.

La vida media de la histamina en el comportamiento intravascular es muy corta (aproximadamente 1 minuto).

Además de la histamina otro de los mediadores liberados es el ECF - A (factor quimiotáctico de los eosinófilos de la anafilaxia). La histamina también ejerce un efecto quimiotáctico sobre los eosinófilos a dosis que oscilan entre 10 y 300 mg/nl.

5.- FACTORES MODULADORES.

Independientemente de los mecanismos fisiopatológicos que originan la aparición de los brotes de urticaria o edema angioneurótico existen una serie de factores que pueden agravar la frecuencia o la intensidad de los síntomas. Los más frecuentes son el alcohol, la hipertermia, el estrés emocional, el ejercicio físico, el calor, las hormonas sexuales y las catecolaminas exógenas y endógenas.

6.- MECANISMOS DE LIBERACION DE MEDIADORES.

Los conocimientos de que disponemos nos hacen asumir que los mediadores contenidos en los mastocitos son los responsables de las manifestaciones clínicas de la urticaria y del edema angioneurótico y entre todos ellos el más importante es la histamina.

Son varios los mecanismos por los cuales puede liberarse histamina :

1. Reacción de hipersensibilidad reagínica mediante la interacción del Ag con la IgE copulada a los receptores de la membrana celular. Estas son las urticarias realmente alérgicas, en las que el alérgeno puede ser un medicamento, un alimento, un aditivo, un colorante, etc..

2. Reacciones citotóxicas o citolíticas (tipo II).- puede haber liberación de histamina por activación de complemento y liberación de anafilatoxinas.
3. Reacciones por inmunocomplejos (tipo III).- el mecanismo mediado por inmunocomplejos parece ser responsable de la urticaria a la enfermedad del suero y a algunas conectivopatías.
4. Liberación directa de histamina sin participación de ningún mecanismo inmunológico.- tal es el caso de los contrastes yodados, picaduras de algunos insectos, contacto con vegetales, y una serie de fármacos. Además la aspirina y muchos de los analgésicos no esteroideos (indometacina, pirazolonas, ácido mefenámico, etc..) pueden provocar o aumentar una urticaria por su acción inhibitoria de la ciclooxigenasa.

7.- TERAPIA CON HISTAMINA.

Como se discutió anteriormente, se requieren de grandes concentraciones de histamina en el individuo para que esta tenga un efecto 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 H₂ suprimiendo de ésta forma la liberación de enzimas lisosomales de los polimorfonucleares (PMN); la desgranulación de los mastocitos celulares y basófilos, inhibiendo la citolisis, la diferenciación de células B, inhibiendo la liberación de histamina de los leucocitos periféricos, 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.

URTICARIA IDIOPATICA.

La histamina que se libera de los mastocitos, produce vasodilatación y salida del suero del espacio vascular hacia el intersticio de la piel. El resultado es el aspecto clínico característico de la urticaria : vejigas y elevaciones enrojecidas sobre una porción relativamente grande de la superficie cutánea. Por lo general el paciente se queja de prurito intenso.

Tratamiento.

Adrenalina.- adultos 0.3 - 0.4 ml de una solución a 1 : 1000 por vía subcutánea.

Difenhidramina.- este es un antihistamínico que se suele administrar por vía bucal o intramuscular. La dosis usual en adultos es de 50 mg. Se instruye a los pacientes a no guiar sus vehículos después de recibir el medicamento por que éste puede producirle somnolencia. Se puede administrar una prescripción de 6 - 10 cápsulas al paciente para emplearlas si persiste la urticaria.

URTICARIA AL FRIO.

Esta es mediada por mastocitos. Liberación de histamina de los basófilos de la sangre de los mastocitos cutáneos que se degranulan por el contacto con el frío.

Pocas veces existen reacciones generales al entrar en el torrente circulatorio excesos de histamina liberadas por el frío.

Tratamiento.- es poco eficaz la administración de antihistamínicos y la aplicación local de glucocorticoides.

Pueden mejorar los pacientes si se desensibilizan mediante acostumbramiento, al ir lavándose con agua cada vez más fría.

Horton recomienda 0.1 mg de histamina subcutánea cada 12 horas.

8.-CONCLUSIONES.

Los estudios hasta ahora realizados de la histamina como terapia de enfermedades alérgicas han sido satisfactorios.

Nosotros sugerimos que su mecanismo de acción se basa en que la histamina actúa como una sustancia inmunomoduladora de la respuesta inmunológica. Como se mencionó anteriormente las dosis producidas endógenamente aún en la anafilaxia no son suficientes para producir dicho efecto; por lo que se usa su administración exógena.

La mayoría de los efectos antiinflamatorios de la Histamina son mediados a través de los receptores H₂ a concentraciones elevadas.

La histamina suprime la liberación de enzimas lisosomales de los polimorfonucleares, desgranulación de mastocitos y basófilos.

Por lo tanto la histamina puede tener un efecto de ampliar o inhibir la respuesta inflamatoria dependiendo de los receptores que estén involucrados.

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.

9.- BIBLIOGRAFIAS.

1. Asad SI, MD, y col. "Plasma level of histamine in aspirin-sensitive urticaria". *Annals of allergy* 1987; vol:59, pp.219-222.
2. Black J.W., W.A.M., " Definition and antagonism of histamine H2 receptors ". *Nature* 1972; vol : 236, pág. 21.
3. Epps D., PhD : Susan GKV., " In vitro effects of cetirizine and histamine an human neutrophil function". *Annals of allergy* 1987; vol: 59, págs. 13-19.
4. Harvey RP., Jewwel W. y col., "Acontrolled trial of therapy in chronic urticaria". *J.Allergy and clinical immunology* 1981; vol: 68 núm. 4, pp. 262-266.
5. Hebert J., Roger BB., y col., "The regulatory effect of histamine on the immune response:III. Defect on in vitro IgE production in atopic". *Annals of allergy* 1984; vol: 53; pp. 138-142.
6. Kay AB., MD, PHD. "Mediators and inflamatory cells in allergic disease". *Annals of allergy* 1987; vol:59, pp.35-42.
7. Kraise LB., Shuters. "H1 receptor-active histamine not sole cause of chronic idiopathic urticaria". *Lancet* 1984, vol:24 núm. 2, pp. 929-930.
8. Mingari CG., Mc. MG., y col., "Imbalances of T cell subpopulations in patients with atopic diseases and effect of specific immunoterapy". *J. Inmunology* 1979; vol:123, pp.2669-2672.
9. Perelmuter L., "IgE regulation during immunotherapy of allergic diseases". *Annals of allergy* 1986; vol: 57, pp. 78-82.
10. Roclin RE, Sheffer AL., y col., "Generation of antigen-specific supressor during allergy desentization". *The Neww Eng. J. Med.* 1980; pp. 1213-1219.
11. Stephen IW., MD. "Histamine and the preclinical pharmacologic of cetirizine". *Annals of allergy* 1987; vol:59, pp. 1-2