

Expertos Invitados

● DETERIORO PSICOMOTOR Y COGNITIVO Y ANTIHISTAMINICOS DE NUEVA GENERACION



Columnista Experto de SIIC
Dr. Ian Hindmarch

Professor of Human Psychopharmacology and Head of HPRU Medical Research Centre, University of Surrey.
Specialization field: Human Psychopharmacology

Introducción

Los beneficios clínicos de los antihistamínicos orales para el tratamiento de los trastornos alérgicos fueron establecidos desde hace muchos años y actualmente se consideran los agentes principales para el alivio de los síntomas asociados con estas enfermedades. Sin embargo, los antihistamínicos clásicos de primera generación, aunque eficaces en la terapia de los trastornos alérgicos, se asociaron con efectos adversos no deseados, como sedación y deterioro de la función cognitiva, incluso del rendimiento psicomotor, memoria y atención.¹⁻² Además, la disminución cognitiva puede causar detrimento en las actividades de la vida diaria tales como el rendimiento escolar y laboral, la capacidad para conducir y muchas de las tareas diarias que requieren alto grado de concentración y alerta. Por ejemplo, la alteración del sistema nervioso central (SNC) puede afectar la capacidad individual para conducir u operar maquinarias, así como la productividad laboral o escolar. La mayor incidencia de accidentes de tránsito y caídas en los ancianos se asoció con la administración de agentes antihistamínicos.²⁻⁴ Se cree que las acciones farmacológicas no deseadas de los antihistamínicos de primera generación se deben a su falta de especificidad por el receptor H₁ y a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, así como a su bloqueo del receptor H₁ cerebral mediante agonismo inverso.

Los antihistamínicos de nueva generación están notablemente libres de efectos adversos a nivel del SNC en las dosis terapéuticas recomendadas para el alivio sintomático y el control de la urticaria y los trastornos alérgicos perennes. Recientemente, escribimos un artículo en el cual señalamos que el antihistamínico de última generación fexofenadina, en dosis supraclínica de 360 mg estuvo exento de efectos adversos según diversas pruebas psicométricas.⁵ Por el contrario, hay indicios de que con dosis superiores a las terapéuticas recomendadas de 10 mg de loratadina o 10 mg de cetirizina se producen reacciones adversas.⁶⁻⁸

La penetración de un antihistamínico en el SNC puede determinarse objetivamente por medio de pruebas psicométricas específicamente elaboradas y tomografía por emisión de positrones (PET). En vista de las preocupaciones generales acerca del cumplimiento excesivo del tratamiento y la posibilidad de efectos adversos a nivel del SNC, analizamos los datos actualmente disponibles sobre las alteraciones provocadas por los antihistamínicos, medidas objetivamente por medio de las pruebas psicométricas y la ocupación del receptor H₁ (H₁RO) en el cerebro mediante los estudios por PET.

Pruebas psicométricas

La inclusión de un grupo placebo y un grupo control positivo son críticos para la metodología y diseño de pruebas psicométricas a fin de validar su sensibilidad. Es más importante aun incorporar las variaciones de dosis supraclínicas de los compuestos para examinar el impacto de los niveles

plasmáticos incrementados de drogas debido a sobredosis o al cumplimiento excesivo del tratamiento.

Las consecuencias psicofarmacológicas de un antihistamínico sobre el SNC pueden determinarse mediante un conjunto de herramientas para la valoración objetiva de la sedación y el deterioro.⁹ Entre las pruebas objetivas más frecuentemente utilizadas se encuentran el umbral crítico de fusión de oscilación de la luz (CFF), el tiempo de reacción para la elección (CRT), las tareas continuas de rastreo (CTT) y la prueba de reacción de frenado en la ruta (BRT).

La reacción de despertar del SNC y, en particular, la capacidad para discriminar "pedacitos" distintos de información sensorial pueden evaluarse objetivamente por medio del CFF. La cantidad de información que el cerebro puede procesar con respecto al tiempo se mide por medio de la discriminación de la titulación de la luz a partir de la fusión y viceversa cuando se observa una serie de diodos emisores de luz.⁵ Se demostró que esta prueba es sensible para medir cambios en la función del SNC luego de la administración de compuestos psicoactivos tales como antidepresivos, ansiolíticos, cafeína, hipnóticos, neurotrópicos, antihistamínicos y agentes fitofarmacéuticos.¹⁰⁻¹¹

Las drogas que provocan cambios en la velocidad psicomotora pueden medirse mediante CRT, donde a partir de una posición central de inicio, los individuos deben apagar una de seis luces encendidas al azar, al tocar el botón de respuesta apropiado. Con la utilización de este esquema es posible medir los tres componentes del tiempo de reacción: el tiempo de reacción total (TRT) desde el comienzo del estímulo hasta la terminación de la respuesta; el tiempo de reacción motora (MRT), el tiempo que toma mover el dedo entre el inicio y los botones de respuesta y el tiempo de reacción de reconocimiento o de procesamiento (RRT) obtenido por la sustracción del MRT al TRT.⁹ El tercer método de valoración, CTT, es una tarea interactiva confiable y sensible de la función sensoriomotora que implica el rastreo de una flecha en movimiento sobre una unidad de pantalla visual (VDU). La prueba también incluye una medida de atención dividida del tiempo de reacción periférica.⁵ Finalmente, pruebas como conducir un vehículo en la ruta pueden brindar información extremadamente útil sobre el impacto día tras día de diversos agentes sobre el SNC. El tiempo de reacción de frenado de un vehículo en la ruta es una medida de algunas de las funciones cognitivas y psicomotoras involucradas en el manejo de un automóvil, como la eficacia de la atención. Se mide el tiempo requerido por una persona para pisar el pedal de freno en respuesta a una luz encendida al azar en el techo del auto, la cual simula la luz de freno del vehículo que va delante.

Recientemente demostramos que la fexofenadina, en dosis supraclínica de 360 mg, estuvo exenta de efectos adversos sobre el SNC.⁵ A esta conclusión se llegó en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, en el cual los efectos agudos del clorhidrato de fexofenadina a 360 mg sobre diversos aspectos de la función psicomotora y cognitiva se compararon con los producidos por el placebo y un control positivo con 30 mg de prometazina en 14 voluntarios sanos.⁵ La fexofenadina no se distinguió del placebo en ninguna de las pruebas subjetivas y objetivas hasta 7 horas después de su administración. De acuerdo con lo esperado, todas las mediciones fueron peores luego de la administración de prometazina, lo que confirma la sensibilidad del conjunto de las pruebas. La prometazina produjo una reducción global en los umbrales de CFF en comparación con el placebo ($p < 0.05$) y hubo un incremento global significativo en RRT, MRT y TRT ($p < 0.05$), índices de alteraciones en el SNC. Tanto la exactitud del rastreo como los aspectos del tiempo de reacción de CTT empeoraron significativamente ($p < 0.05$) luego de la administración de prometazina. Concluimos que el clorhidrato de fexofenadina a 360 mg estuvo exento de efectos adversos sobre el SNC en dosis de hasta tres veces las comúnmente usadas para la rinitis alérgica estacional (RAE) y del doble de las utilizadas para la urticaria idiopática crónica (UIC). En Europa se recomiendan dosis diarias de clorhidrato de fexofenadina de 120 mg y 180 mg para RAE y UIC, respectivamente.

Metaanálisis

Recientemente se llevaron a cabo dos metaanálisis para valorar los efectos sedantes, psicomotores y cognitivos de los antihistamínicos.^{12,13} Se incluyeron en estos metaanálisis solamente los datos provenientes de estudios con un diseño de tipo doble ciego, controlados con placebo y un control positivo realizados en voluntarios sanos y publicados entre 1965 y 2000. Esto fue necesario para asegurar que sólo se analizaran las mediciones lo suficientemente sensibles como para valorar el impacto de los antihistamínicos.^{12,13}

A fin de comparar los diferentes antihistamínicos se ideó un índice empeoramiento/no

empeoramiento (E/NE) para determinar las alteraciones inducidas por drogas; el número de mediciones objetivas que demostraron deterioro se compararon con un número similar de valoraciones de los mismos estudios que no demostraron disminución de las funciones del SNC.¹² Los hallazgos del primer metaanálisis demostraron que los antihistamínicos de nueva generación ofrecieron un perfil de seguridad más favorable, con menos sedación y alteraciones de las funciones del SNC que sus predecesores. Sin embargo, no todos estos antihistamínicos estuvieron completamente exentos de acciones a nivel del SNC. Cuando se categorizaron los efectos de los antihistamínicos sobre el SNC, los de primera generación como la difenhidramina, tuvieron un índice que tendía a infinito, ya que todas las pruebas psicométricas de las bases de datos demostraron las alteraciones producidas por estas drogas. Los antihistamínicos de nueva generación mostraron más instancias de no deterioro; sus índices E/NE fueron más bajos, aunque hubo un alto grado de variabilidad entre estos agentes. Por ejemplo, el índice para cetirizina fue 0.17 y para loratadina 0.36. Por el contrario, el clorhidrato de fexofenadina a 80 a 240 mg tuvo un cociente de 0 para el deterioro cognitivo, ya que ninguna de las pruebas psicométricas utilizadas con esta droga detectó alteraciones cuantificables.

El segundo metaanálisis determinó el índice de deterioro proporcional (PIR) para cada antihistamínico; de modo que comparó las alteraciones producidas por un antihistamínico individual con las provocadas por cada uno de los otros antihistamínicos para los cuales hubo datos disponibles.¹³ Los cálculos del PIR demostraron que los antihistamínicos de primera generación como difenhidramina y prometazina, provocaron dos a tres veces más alteraciones en la función del SNC que el promedio de la clase y avalaron los resultados del primer metaanálisis. Si bien la loratadina y la cetirizina produjeron menos deterioro que el promedio, éste aún se observó para algunas dosis. Por el contrario, no hubo indicios de disminución en la función del SNC con fexofenadina en la bibliografía examinada, aun con dosis tan altas como 360 mg.

Si bien los hallazgos de estos metaanálisis mostraron que tanto la cetirizina como la loratadina tuvieron índices de empeoramiento más bajos respecto de los antihistamínicos de primera generación, fue evidente que las alteraciones en la función del SNC aumentaron en función de la dosis administrada. Esto constituye una consideración importante en el caso de pacientes que utilizan una dosis mayor a la prescrita, ya que en la bibliografía se informaron casos de cumplimiento excesivo del tratamiento.¹⁴ Es más importante aun que muchos de los antihistamínicos clásicos son actualmente de venta libre y, por ende, es difícil controlar o monitorear la adhesión a la terapia.

Debido a que al momento de realizarse el metaanálisis descrito en este artículo no había publicaciones disponibles sobre los antihistamínicos de nueva generación desloratadina y levocetirizina, éstos no fueron incluidos. Más recientemente, se publicaron datos que describieron la ausencia de alteraciones en el SNC con estos dos agentes en las pruebas psicométricas.^{15,16} Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con precaución ya que sólo se investigaron los efectos con las dosis recomendadas y también es necesario examinarlos con dosis más altas, como se analizó en este artículo.

Indices de deterioro

A fin de comparar el porcentaje de H₁RO, según los datos derivados de los estudios de PET con aquellos obtenidos a partir de las pruebas psicométricas, las valoraciones psicométricas analizadas en el metaanálisis fueron convertidas a un valor porcentaje (cuanto mayor la alteración en la función del SNC producida por el antihistamínico, mayor el porcentaje de índice de deterioro):

$$\% \text{ de índice de deterioro} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pruebas que mostraron deterioro}}{\text{N}^\circ \text{ de pruebas que mostraron deterioro} + \text{N}^\circ \text{ de pruebas que no mostraron deterioro}} \times 100$$

El porcentaje de índice de deterioro mostró que hubo diferencias desde el punto de vista de la capacidad de los antihistamínicos para disminuir la función psicológica (tabla 1). En esta comparación se incluyeron solamente los antihistamínicos que fueron evaluados tanto en las pruebas psicométricas (metaanálisis) como en los estudios de PET; no pudieron examinarse todos los antihistamínicos debido a que los datos provenientes de las PET fueron limitados. Desde el punto de vista del porcentaje de deterioro, los antihistamínicos de primera generación, como la difenhidramina, se asociaron con más empeoramiento en la mayoría de las pruebas, con puntajes entre 80% y 100%. Los antihistamínicos de nueva generación, como cetirizina y loratadina se

relacionaron con alteraciones en algunas pruebas, generalmente con dosis más altas que las clínicamente recomendadas; sin embargo, sus porcentajes de índice de deterioro fueron menores que los observados con los agentes de primera generación. Por el contrario, la fexofenadina y la ebastina no se asociaron con ninguna alteración en la función del SNC, con un porcentaje de índice de deterioro de 0 (tabla 1).^{12,13}

Tabla 1: Índices de porcentaje de deterioro y H₁ROs de los antihistamínicos evaluados

Antihistamínico (mg)	Número de pruebas objetivas [4, 9]		% de deterioro (pruebas objetivas)	% H ₁ RO	Ref
	No deterioro	Deterioro			
Difenhidramina (25-150)	0	36	100	-	
Hidroxizina (25-50)	0	8	100	-	
Prometazina (10-30)	0	14	100	-	
Triprolidina (2.5-15)	0	46	100	-	
Clemastina (1-4)	1	16	94.1	-	
Clorfeniramina (4-16)	3	14	82.4	~77%	17-19
Mequitazina (5-10)	5	3	37.5	~22%	19
Mizolastina (5-45)	29	15	34.1	-	
Acrivastina (4-24)	10	4	28.6	-	
Loratadina (10-40)	26	10	27.8	-	
Terfenadina (20-240)	40	9	18.4	~12-17%	17, 19
Cetirizina (2.5-20)	48	8	14.3	20-50%	21
Ebastina (10-30)	9	0	0	10%	20
Fexofenadina (80-360)	32	0	0	0%	21

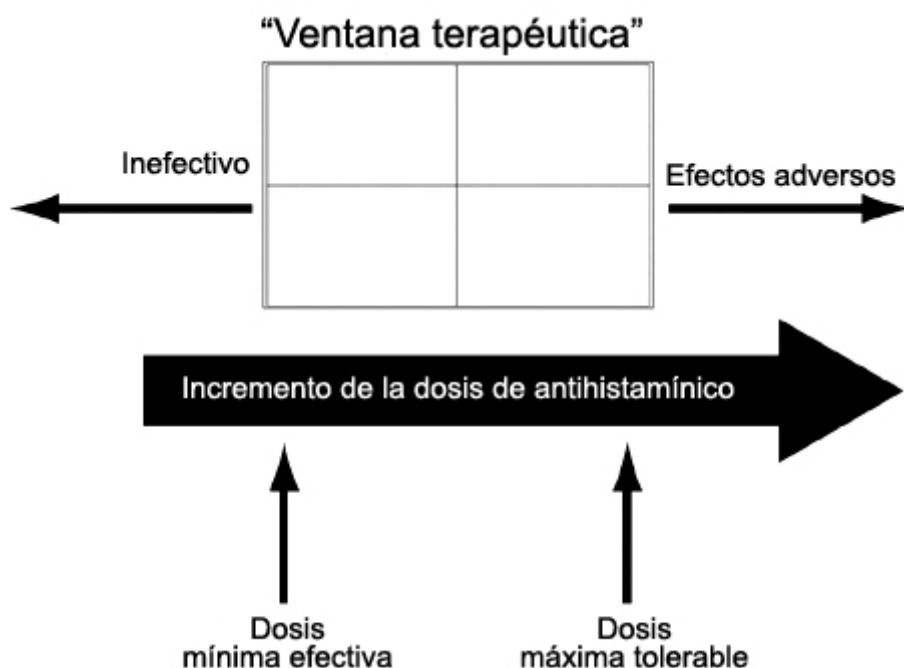
Ocupación de los receptores H₁ en el cerebro mediante las imágenes de PET

Además de las pruebas psicométricas, la capacidad de los antihistamínicos para unirse a los receptores H₁ cerebrales puede determinarse mediante las imágenes obtenidas por PET. Por medio de esta técnica de imágenes, la ¹¹C-doxepina, un marcador radiactivo, puede utilizarse para unirse a los receptores de histamina en el cerebro, lo que permite la visualización del receptor durante el procedimiento. De este modo, la administración de un antihistamínico que cruce la barrera hematoencefálica desplazará la ¹¹C-doxepina y el receptor ya no podrá ser visualizado. Esto equivale a la ocupación del receptor por el antihistamínico y señala su penetración en el cerebro. Diversos estudios evaluaron la H₁RO central con dosis únicas de antihistamínicos en voluntarios sanos japoneses.¹⁷⁻²¹ En conjunto, los hallazgos de estos estudios indican que los antihistamínicos de primera generación, como es esperable, demostraron mayores tasas de ocupación en comparación con los agentes de nueva generación (tabla 1).¹⁷⁻²¹ Con respecto a los antihistamínicos de nueva generación, Tashiro y col. demostraron que la fexofenadina no ocupó los receptores H₁ en la corteza cerebral en comparación con la cetirizina, que produjo ocupación de estos receptores entre 20% y 50% (p < 0.01) según la región cerebral.²¹ Además, diversos ensayos mostraron que la mequitazina, la terfenadina y la cetirizina tienen tasas de ocupación de 12% a 50%^{17,19,21} comparadas con la clorfeniramina, que tiene una tasa de ocupación de aproximadamente 77%.^{17,19} Es interesante destacar que no hay pruebas de ocupación del receptor H₁ cerebral por fexofenadina en ninguno de los datos de PET disponibles actualmente (tabla 1). Más recientemente se determinó el grado de lipofilia de seis antihistamínicos (fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, difenhidramina y clorfeniramina) mediante la medición de sus coeficientes de partición.²² Con excepción de la fexofenadina, los restantes cinco antihistamínicos

presentaron coeficientes de partición altos, lo que sugiere que la fexofenadina tendría menor propensión a cruzar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y establecer la capacidad de los antihistamínicos para penetrar en el cerebro.

Clasificación de los antihistamínicos

La fexofenadina es un ejemplo de un antagonista de los receptores H₁ con una ventana terapéutica extremadamente amplia. Se define ventana terapéutica a la relación eficacia/seguridad del agente, de modo que su espectro representa las dosis que son efectivas sin producir efectos secundarios indeseables (figura 1). El límite inferior de la ventana terapéutica se define como la dosis más baja asociada con un efecto farmacológico beneficioso, mientras que el límite superior representa la dosis más alta tolerada sin reacciones farmacológicas adversas. Esta ventana puede ser amplia o estrecha según la efectividad y la toxicidad de la droga. Una ventana terapéutica amplia es beneficiosa ya que implica que grandes poblaciones pueden ser tratadas en forma efectiva sin sufrir efectos adversos.²³ La dosis mínimamente efectiva del clorhidrato de fexofenadina es de 20 mg dos veces por día²⁴⁻²⁶ y aun cuando se administren dosis de 360 mg una vez por día (2 a 3 veces más la dosis diaria total usualmente recomendada), esta droga permanece exenta de efectos sobre el SNC.⁵



Sobre la base de los datos provenientes de las pruebas psicométricas y las imágenes de PET analizados en este artículo, parecen haber distintas clases de antihistamínicos de acuerdo con su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y el grado de deterioro que provocan sobre el SNC. Se propuso el siguiente sistema de clasificación de los antihistamínicos orales (tabla 2). Las drogas de clase C penetran rápidamente en el cerebro y tienen una tasa elevada de ocupación de los receptores H₁, con consecuencias en la capacidad de los pacientes para realizar las actividades diarias y en su sistema cognitivo. Las drogas de clase B muestran evidencias de una penetración cerebral relacionada con la dosis y de H₁RO, aunque no de la magnitud observada con los agentes de clase C. También producen alteraciones vinculadas con las dosis en las pruebas psicométricas objetivas que son pertinentes para las tareas de la vida diaria. Por último, las drogas de clase A no tuvieron consecuencias demostrables en el rendimiento y, de acuerdo con los exámenes de PET, no penetran en el cerebro. No presentaron impacto cuantificable en la ejecución de las tareas de la vida diaria.

Tabla 2: Clases de antihistamínicos

Clase	Características	Ejemplo
A	No produjeron alteraciones en el SNC cuantificables en las pruebas objetivas y no atravesaron la barrera hematoencefálica ni ocuparon los receptores H ₁ en las imágenes obtenidas por PET	Fexofenadina
B	Produjeron alteraciones en el SNC relacionadas con la dosis en las pruebas objetivas y demostraron penetración en el cerebro. Si bien la penetración en el SNC y la ocupación de los receptores H ₁ -receptor es más baja con respecto a los antihistamínicos de clase C, hay algún grado mensurable de afectación del SNC	Cetirizina
C	Produjeron alteraciones en las tareas de la vida diaria relacionadas con su elevada penetración en el cerebro y la tasa elevada de ocupación de los receptores H ₁	Clorfeniramina

Resumen

Si bien los antihistamínicos de nueva generación se asociaron con menores efectos adversos sobre el SNC, no todos pueden usarse en dosis mayores a las recomendadas, en particular en pacientes que muestran un cumplimiento excesivo de la terapia. Esto tiene consecuencias para las personas que manejan u operan maquinarias o en la realización de muchas tareas diarias que requieren alto grado de concentración y alerta. Sobre la base de las pruebas clínicas disponibles hasta la fecha, provenientes de las pruebas psicométricas y las imágenes de PET analizadas en este artículo, la fexofenadina no parece tener efecto sedante ni empeorar la función del SNC. Claramente, los datos presentados aquí sugieren que la fexofenadina puede utilizarse en los individuos involucrados en actividades que requieren destreza. Finalmente, los antihistamínicos pueden clasificarse por su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y el grado de deterioro producido en el SNC; la fexofenadina parece ser la opción más segura desde el punto de vista de los efectos sobre el SNC.

El autor manifiesta: *No hubo conflictos financieros u otros conflictos de interés con respecto a la investigación comunicada en este artículo. El profesor Hindmarch y su grupo de investigación recibieron subvenciones para apoyar las actividades de investigación relacionadas con su trabajo sobre los aspectos psicofarmacológicos de los antihistamínicos. El y otros miembros del equipo también recibieron apoyo financiero para asistir a congresos, presentar conferencias y participar como consultores/oradores en paneles de numerosas compañías farmacéuticas interesadas en los antihistamínicos tales como Aventis, UCB, Hoechst Marion Roussel, Rhone-Poulenc, Almirall, Pfizer, Allen & Hanbury's, Jhonson & Jonson, Janssen.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Passalacqua G, Scordamaglia A, Ruffoni S et al. Sedation from H₁ antagonists: evaluation methods and experimental results. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 1993; 21:79-83.
2. Cookson J, Taylor D, Katona C. Use of drugs in psychiatry: 5th edition. London: Gaskell, 2002:408.
3. Starmer G. Antihistamines and highway safety. *Ann Accident Prevention* 1985; 17:311-317.
4. Warren RA, Simpson HM, Hilchie J et al. Drugs detected in fatally injured drivers in the province of Ontario. In: Goldberg L, ed. *Alcohol, drugs and traffic safety*. Stockholm, Sweden: Almqvist & Wiksell, 1981:203-217.
5. Hindmarch I, Shamsi Z, Kimber S. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:133-139.
6. Bradley CM, Nicholson AN. Studies on the central effects of the H₁-antagonist, loratadine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987; 32(4):419-421.
7. Gaillard AW, Gruisen A, De Jong R. The influence of antihistamines on human performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35(3):249-253.

8. ZYRTEC® (cetirizine hydrochloride). Prescribing Information. Pfizer Labs Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017. 2003.
9. Hindmarch I. Psychomotor function and psychoactive drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 189-209.
10. Hindmarch I. Critical Flicker Fusion Frequency (CFFF): The effects of psychotropic compounds. *Pharmacopsychiatria* 1982; 15: 44-48.
11. Hindmarch I. A 1,4-benzodiazepine, temazepam (K 3917), its effect on some psychological parameters of sleep and behaviour. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1836-1839.
12. Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl 3): 133-142.
13. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: A review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000; 15: S3-S30.
14. Ramaekers JG, Vermeeren A. All antihistamines cross blood-brain barrier. *BMJ* 2000; 321(7260):572.
15. Nicholson AN, Handford AD, Turner C, Stone BM. Studies on performance and sleepiness with the H1-antihistamine, desloratadine. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74: 809-815.
16. Gandon JM, Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 51-58.
17. Yanai K, Ryu JH, Watanabe T et al. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1649-1655.
18. Yanai K, Ryu JH, Watanabe T et al. Positron emission tomographic study of central histamine H1-receptor occupancy in human subjects treated with epinastine, a second-generation antihistamine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17(SC): 64-69.
19. Yanai K, Okamura N, Tagawa M, et al. New findings in pharmacological effects induced by antihistamines: from PET studies to knock-out mice. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl 3): 29-36.
20. Tagawa M, Kano M, Okamura N, et al. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 501-509.
21. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002; 72: 409-414.
22. Tejani-Butt S, Yaroslavsky I. Determining the membrane permeability of newer antihistamines: implications for CNS function and safety. *Proceedings of the 22nd EAACI congress 2003: 276 (Abstract 959)*.
23. Howarth PH. The concept of the therapeutic window in the choice of H₁-receptor antagonist. *Adv Stud Med* (submitted 2003).
24. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 6: 612-621.
25. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84: 517-22.
26. Finn AF Jr, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo- controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 1071-8.

ANAFILAXIA IDIOPÁTICA: LAS DIFICULTADES DE SU DEFINICION Y SU HETEROGENEIDAD



Columnista Experto de SIIC
Dr. Miguel Angel Tejedor Alonso

Responsable de la Unidad de Alergia de la Fundación Hospital Alcorcón. Campo de especialización Anafilaxia, urticaria, asma grave

Diagnóstico y prevalencia de la anafilaxia idiopática

Conceptualmente, un episodio de anafilaxia se define como idiopático cuando, tras haberse descartado entidades que clínicamente puedan simular anafilaxia, no resulta posible atribuir el proceso a ninguna de las causas conocidas de la enfermedad.¹ Sin embargo, en términos operativos, la aplicación práctica de esta definición entraña ciertas dificultades, surgidas a consecuencia de:

- *Las discrepancias existentes en torno de la definición de anafilaxia* propiamente dicha, ya que no existe una definición universalmente aceptada de esta enfermedad.²⁻¹⁵ Así:

- Algunos autores la consideran un síndrome clínico constituido por síntomas y signos resultantes de la afectación de uno o más órganos del cuerpo (sin especificar su intensidad ni el grado de combinación de los mismos).
- Otros autores requieren la presencia de disnea o hipotensión para establecer el diagnóstico (es decir, exigen que los episodios tengan capacidad para producir compromiso vital).
- Otros indican que para el diagnóstico de la enfermedad es necesario constatar (junto al cuadro clínico) la liberación de mediadores procedentes de mastocitos.

- *La dificultad que conlleva el reconocimiento clínico de la forma idiopática de la enfermedad*, especialmente cuando los episodios cursan sin lesiones cutáneas (sin expresión cutánea ni causa evidente de anafilaxia, el mismo cuadro clínico puede ser explicado por gran variedad de causas y mecanismos patogénicos). Por esta razón, sobre la base de los resultados de cuatro series de anafilaxia^{11, 17-19} en donde se demuestra que la urticaria o el angioedema o ambas son las manifestaciones clínicas más prevalentes de la enfermedad (presentes en el 88% de los casos) los autores del grupo de la *North-Western University* de Chicago (NWU)²⁰ exigen, para el diagnóstico de AI, la presencia de urticaria, de angioedema o de ambos junto a otras manifestaciones de anafilaxia resultantes de la afección de órganos vitales (aparatos digestivo, respiratorio o vascular).

- *El carácter fundamentalmente clínico de la definición de AI*, al no ser ésta una definición patogénica, peca de falta de sensibilidad (puede excluir casos de AI cuya manifestación clínica difiere de la convencional) y de especificidad (puede incluir casos que no son de anafilaxia pero expresan su mismo complejo sintomático) (tabla I).

Tabla I

Aplicando la definición de AI de la NWU (previamente comentada), diferentes series de pacientes (procedentes de consultas externas, urgencias e ingresos hospitalarios)^{12,21-28} demuestran que la prevalencia de AI entre las demás formas de anafilaxia oscila entre 5.4% y 37%. Asimismo, en una cohorte retrospectiva de registros de historias clínicas informatizadas procedentes de todos los proveedores de salud del condado del Olmsted, en EE.UU., Yocum²⁹ documentó una prevalencia de AI del 33% entre todos los pacientes con anafilaxia. Y finalmente, en un estudio de la NWU, Patterson³⁰ (extrapolando los datos de un cuestionario que se envió a 75 alergólogos distribuidos por toda la geografía de los Estados Unidos) calculó 33 808 casos posibles de AI en EE.UU. (20 592 a 47 024 casos, con el 95% de intervalo de confianza).

En consecuencia, según las estadísticas, el diagnóstico de AI representa un problema complejo que con relativa frecuencia se plantea en las consultas de alergia.³¹ Aunque la definición de AI que

habitualmente empleamos no es perfecta probablemente sea la mejor en términos operativos. Por otra parte, como ocurre en otras enfermedades de definición también problemática (como el asma) lo que más interesa en los estudios epidemiológicos o clínicos no es tener una definición exacta y acabada de la enfermedad, sino disponer de datos homogéneos que puedan ser comparados entre las diferentes poblaciones estudiadas.³²

Características clínicas e historia natural de la enfermedad

Características clínicas

Del análisis de la tabla II³³⁻³⁶ se deduce que la expresión clínica de la AI puede variar ostensiblemente entre los diferentes pacientes y que en algunos casos ésta puede ser de amplia duración (algún caso ha durado incluso 25 años). Aunque habitualmente es una enfermedad de infrecuentes episodios clínicos, en raras ocasiones puede desarrollar numerosos episodios en su curso evolutivo. La entidad suele afectar predominantemente a mujeres y a pacientes en la edad media de la vida, si bien se han descrito también algunos casos en niños.³⁷

En todas las series descritas, además de los síntomas cutáneos, la afección más frecuente es la de la vía respiratoria alta (63% a 82.7%) (tabla II).

Tabla II

Asociación de AI a otras enfermedades

En nuestra serie de pacientes,³⁵⁻³⁶ como en otras publicadas en la literatura,^{18,33-34,38} se ha visto una sobrerrepresentación de enfermedades atópicas, detectándose éstas en un porcentaje elevado que oscila entre 37% y 48% del total de casos con AI.^{11,18,26,33-34} Esta prevalencia es mayor que la de las poblaciones de referencia.^{39,40}

Destaca en nuestra serie una gran prevalencia de alergia alimentaria, cifrada en 19.8%. En la gran mayoría de pacientes (87.5%) ésta se expresó como un síndrome de alergia oral, si bien en tres casos debutó con un cuadro de anafilaxia y en otro con uno de urticaria. Las dos últimas series publicadas por la NWU^{18,33} describen también episodios de anafilaxia alimentaria en pacientes con AI, y en ambos estudios el porcentaje de pacientes afectados por ambos procesos fue muy similar al nuestro (2.6% y 5%, respectivamente). Sin embargo, en nuestro estudio, la prevalencia de alergia alimentaria entre pacientes con AI resultó ser mucho mayor que la estimada entre la población general (1.4% a 2.4%),⁴¹⁻⁴² entre pacientes atópicos (10%),⁴³ entre pacientes que acuden a una consulta de alergia por cualquier motivo (4.3% en España)⁴⁴ y entre pacientes atópicos que acuden a una consulta de alergia (10.5% en España).

En varias series publicadas en la literatura^{33,35-36} se describen casos de anafilaxia de causa identificada (13.6% a 15%), una gran mayoría de ellos son casos de anafilaxia por ejercicio (9.9% a 11%).

También se ha descrito^{18,33,35-36} gran prevalencia de urticaria entre pacientes con AI y, en 20% a 48% de casos, ésta precede la aparición del episodio de anafilaxia. En nuestra serie, la prevalencia de urticaria entre pacientes con AI fue mayor que la de la población general (en ésta la prevalencia de urticaria es de 1% a 5%⁴⁵⁻⁴⁶ y su prevalencia acumulada de 15% a 25%⁴⁷) y mayor que la de poblaciones seleccionadas que acuden a consultas de dermatología o alergia (1.4% a 16%).⁴⁴⁻⁴⁵ Asimismo, en nuestra serie destaca la presencia de un mayor porcentaje de urticaria aguda (61.7%) frente a la crónica, resultado que está en disonancia con lo descrito en la literatura para pacientes de edad media, cuya forma habitual de urticaria es la crónica idiopática.

Historia natural de la enfermedad

La AI es una enfermedad con tendencia a la remisión, hecho que puede acontecer tanto de forma espontánea como inducida por el tratamiento esteroideo (figura 1). En todas las series se describe una tendencia a la mejoría del curso clínico de la enfermedad, sobre la base de que: a) casi las tres cuartas partes de los enfermos (de 64% a 75.6%) alcanzan la fase de remisión^{18,33-36} (entendida ésta como la ausencia de episodios de AI durante 1 año, sin tratamiento esteroideo),¹⁶ b) la gran mayoría de pacientes (de 80.6% a 92.7%) que alcanzan la remisión se mantienen en ella^{33,38} y c) en el curso de la enfermedad, 86% de los pacientes expresan reducción del número de episodios clínicos.^{18,34} A pesar de esta evolución tan favorable se ha descrito un caso de muerte en un paciente con AI, bien documentada por el grupo de la NWU.³³

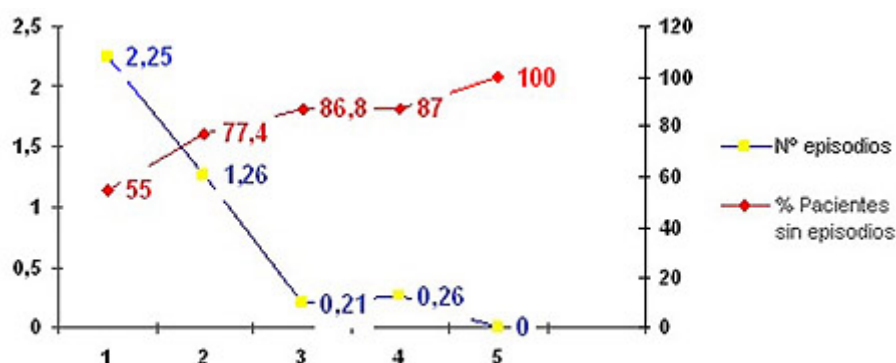


Figura 1. Evolución del número de episodios y del porcentaje de pacientes con 0 episodios anuales

Heterogeneidad del síndrome

A partir de 1989, la AI se divide en dos grandes grupos: *anafilaxia idiopática generalizada (AI-G)*, cuando a la presencia de urticaria o angioedema se unen síntomas o signos de broncoespasmo, hipotensión, síncope o gastrointestinales (con afectación o no de la vía aérea alta), y *anafilaxia idiopática con angioedema (AI-A)*, cuando a los cuadros de urticaria o angioedema se asocian exclusivamente signos indicativos de obstrucción de la vía aérea alta, edema faríngeo o edema masivo de lengua (sin otras manifestaciones sistémicas).⁴⁸ La justificación de esta división se debe a que, habitualmente, se observó repetición constante del mismo tipo de AI en el mismo enfermo.³⁰

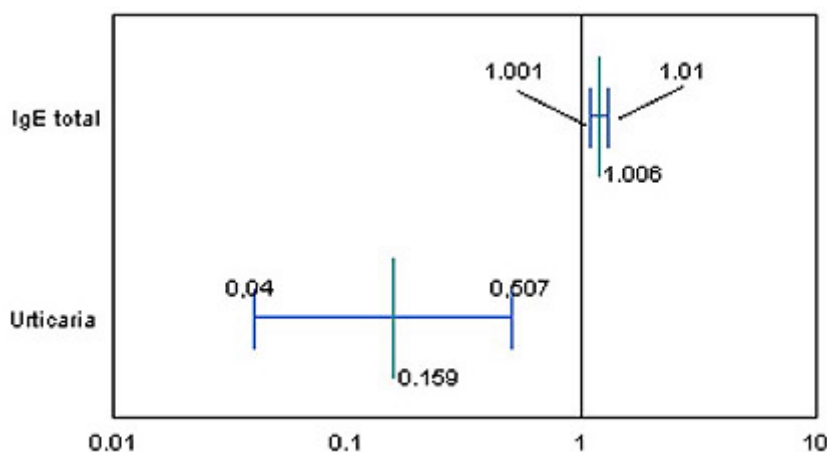


Figura 2. Odds ratios de la ecuación de regresión logística de tener AI-G cuando se tiene AI.

Cuando el equipo de la NWU,¹⁸ analizó la presencia de atopia en pacientes con AI-G y AI-A no observó diferencias entre ambos grupos. Por nuestra parte, en cambio, cuando estudiamos la distribución de diversas variables relacionadas con la presencia de urticaria y enfermedades atópicas (utilizando un modelo de regresión logística), sí detectamos diferencias entre los dos grupos; en nuestro estudio observamos que, mientras los pacientes con AI-G expresaban mayor incidencia de enfermedades atópicas (IgE más alta, mayor presencia de enfermedades atópicas), los pacientes con AI-A desarrollaban más frecuentemente episodios de urticaria (figura 2). Además, cuando analizamos la respuesta cutánea a la codeína en *prick* (como forma de explorar la capacidad de liberación de histamina por parte de los mastocitos cutáneos [*releasability*]) encontramos que los pacientes con AI-G y los pacientes con AI-A tenían respuesta diferente a la codeína: mientras que los del grupo de AI-G mostraron una reacción a la codeína menor a la de los controles con urticaria (figura 2), los pacientes con AI-A no se diferenciaron de los controles con urticaria en su reacción a la codeína (figura 3).⁴⁹

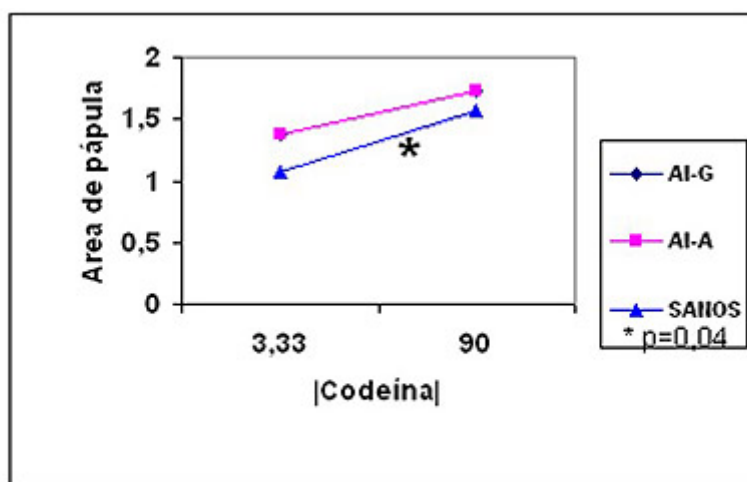


Figura 3. Ensayo de líneas paralelas con codeína, comparando la recta de AI-G con las rectas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes.

La forma en que la atopia participa en el desarrollo de la AI-G puede estar en relación con la alta incidencia con que estos pacientes desarrollan enfermedades como alergia alimentaria (19.8%) y anafilaxia inducida por ejercicio (12.7%), procesos ambos en los que la atopia está sobrerrepresentada.⁵⁰⁻⁵³ En las dos primeras entidades se describió mayor capacidad de liberar histamina (*releasability*) por parte de los basófilos, en el caso de alergia alimentaria,⁵⁴⁻⁵⁵ y por los mastocitos, en el caso de anafilaxia inducida por ejercicio o la anafilaxia por ejercicio desencadenada por alimentos.⁵⁶⁻⁵⁷ Puede ser que esa mayor capacidad de liberar histamina por parte de los mastocitos cutáneos y de los basófilos constituya la base para explicar los episodios de AI-G.

Sin embargo, un argumento en contra del posible papel de los basófilos en la patogenia de la AI radica en los resultados obtenidos por Sonin,⁵⁸ quien no demostró, en su estudio, que los basófilos de pacientes con AI liberasen más histamina (espontáneamente o tras estimulación con anti-IgE) que los basófilos de pacientes no atópicos. Además, es bien sabido también que los basófilos son células implicadas fundamentalmente en la última fase de la reacción alérgica y en la etapa crónica del proceso alérgico.⁵⁹⁻⁶¹ Por lo tanto, pensamos que muy probablemente esas células no son buenas candidatas para explicar el desorden recurrente y agudo de la AI y que la mejor célula para estudiar cualquier hipótesis sobre la patogenia de la AI es el mastocito.⁶²

Como ya mencionamos anteriormente, en nuestra serie de pacientes con AI analizamos (valorando su reacción cutánea a la codeína) cuál era la capacidad de liberación de histamina de los mastocitos cutáneos en pacientes con AI-G, AI-A, urticaria, atopia y en individuos sanos⁶³ y observamos que la respuesta a la codeína de los pacientes con AI-G era mayor a la observada en los atópicos, menor a la detectada en los pacientes con urticaria y similar a la expresada por los pacientes con AI-A y los sujetos sanos⁴⁹ (figuras 3 y 4).

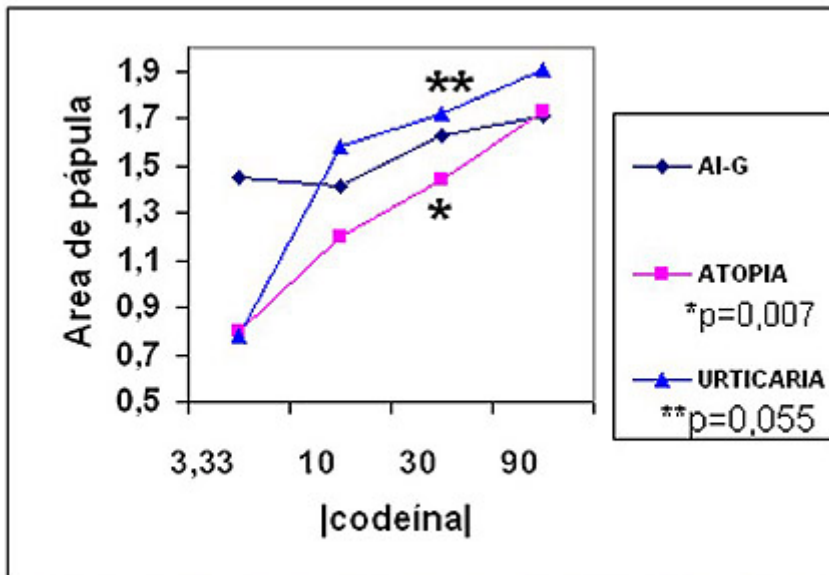


Figura 4. T2 de Hotelling, comparando las respuestas de AI-G con codeína, con las respuestas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes.

La mayor respuesta cutánea a la codeína que los pacientes con AI-G mostraron frente a los atópicos no se puede explicar por una mayor sensibilidad de la piel (de los primeros frente a los segundos) a la histamina liberada tras la aplicación de codeína, ya que la histamina solamente explicó 12% a 29% de la variabilidad obtenida en las respuestas cutáneas a la codeína. Esta apreciación es concordante con los resultados obtenidos en otros estudios^{31,63-64} en los que se demostró que la reacción cutánea a la morfina no depende exclusivamente de la reacción a la histamina. Otra explicación alternativa para nuestros datos es que la cantidad de mastocitos de la piel de los pacientes de los diversos grupos sea distinta.⁶⁵ A favor de esta teoría están los resultados obtenidos por Garriga,⁶⁵ quien describe un aumento pequeño (pero significativo) de mastocitos cutáneos en la piel de los pacientes afectados por AI-G con respecto a controles sanos. Aunque en nuestro estudio no se realizaron biopsias cutáneas, Khefer⁶⁶ no observó que los pacientes con mastocitosis (enfermedad que cursa con aumento significativo de mastocitos en la piel) desarrollasen mayores áreas de habón y eritema que los pacientes sanos. Además, la mayor capacidad de liberar histamina por parte los mastocitos, descrita en pacientes con urticaria, se demostró sobre piel sana (una piel sin incremento del número de mastocitos). Por lo tanto, la explicación más factible para los datos encontrados en nuestro estudio es que los pacientes con AI-G tendrían una capacidad para liberar histamina (*releasability* o disminución del umbral para producir el lanzamiento de mediadores) superior a la de los pacientes atópicos, inferior a la de los pacientes con urticaria y similar a la de los pacientes sanos y pacientes con AI-A.

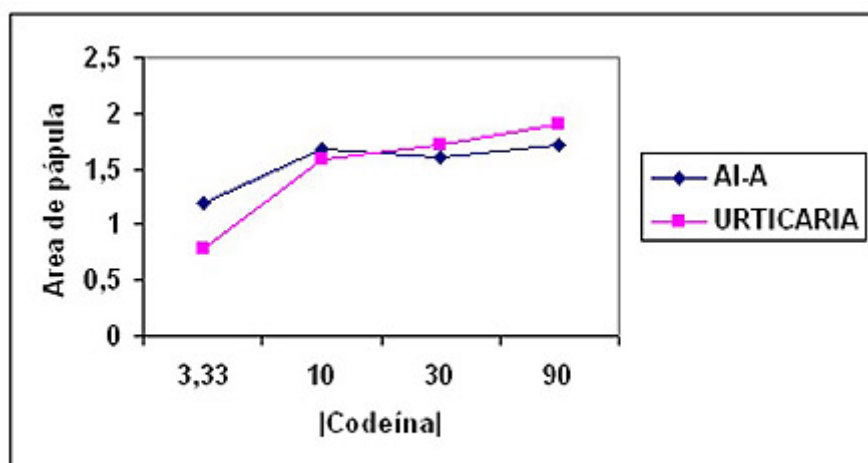


Figura 5. T2 de Hotelling, comparando las respuestas de codeína de AI-A con las respuestas de los pacientes con urticaria. Sin asteriscos rectas no diferentes.

Grammer⁶⁷⁻⁶⁸ demostró además que los pacientes con episodios agudos de AI tienen mayor número de linfocitos activados (CD3+, HLA-DR+) que los sujetos sanos, pero que ese número no es mayor al de pacientes con urticaria aguda. Se observó también que los mastocitos de pacientes con asma alérgico crónico están activados continuamente y que su capacidad para liberar mediadores (espontáneamente o en respuesta a la activación de IgE) está incrementada.⁶⁹ Por otra parte, se probó que los alérgenos de naturaleza enzimática inducen la liberación de histamina y de IL-4 (independientemente de la IgE)⁷⁰ y, según cierta hipótesis audaz, ésta sería la fuente inicial de IL-4 que conduciría a la diferenciación de los linfocitos TH-2 en las reacciones alérgicas. Quizá, la gran respuesta a la codeína vista en nuestros pacientes con AI refleje la activación de los mastocitos y permita explicar también la activación de los linfocitos T (vistos por Grammer). Sin embargo, Grammer⁶⁷ no estudió si los pacientes con AI expresaban mayor número de linfocitos activados que los pacientes atópicos sin AI.

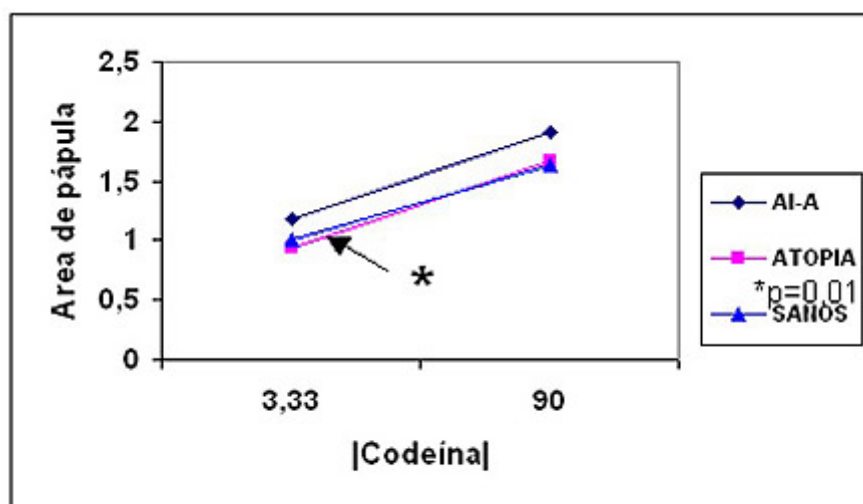


Figura 6. Ensayo de líneas paralelas con codeína, comparando la recta de AI-A con las rectas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes

Por último, las diferencias observadas entre la AI-G y la AI-A así como la asociación y similitud en la respuesta a la codeína observada entre AI-A y urticaria (figuras 2, 5 y 6) podría inducirnos a considerar la AI-A como una entidad aparte del síndrome de anafilaxia y relacionada especialmente con la urticaria, si no la misma enfermedad, y restringir el término *anafilaxia idiopática (AI)* a un tipo generalizado de anafilaxia de causa desconocida. Esta hipótesis se podría confirmar mediante estudios adicionales que permitieran determinar si los pacientes con AI-A tienen el mismo comportamiento que los pacientes con urticaria frente a parámetros expresados por pacientes con urticaria idiopática crónica, como incremento de anticuerpos IgG contra FcεRI,⁷¹

reducción de basófilos en suero⁷² o menor capacidad de liberación de histamina por parte de los basófilos.⁷³ Ello proporcionaría evidencias adicionales a favor de demostrar que la AI-A y la urticaria son dos enfermedades íntimamente relacionadas entre sí.

En síntesis, las principales conclusiones de este apartado son:

- La AI, tal como se define en los primeros párrafos de este documento, es una entidad heterogénea, tanto en lo referente a su expresión clínica como en su respuesta a la codeína.
- Entre pacientes atópicos es mucho más frecuente el desarrollo de AI-G que el de AI-A.
- La mayor capacidad de liberar histamina (*releasability*) de los mastocitos cutáneos puede ser una de las razones, entre otras todavía desconocidas, que determinan la presencia de AI-G entre pacientes con atopia.
- El hecho de que los pacientes con AI-A y los pacientes con urticaria expresen, por un lado, similar respuesta cutánea a la codeína y, por otro, frecuente asociación clínica (en el modelo de regresión logística) induce a creer que ambas entidades están íntimamente relacionadas entre sí o que las dos representan una misma enfermedad con diferentes grados de gravedad e implicación de órganos.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic Anaphylaxis: A review. *Ann Allergy* 1989;62:1-5.
2. Sheffer AL. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:227-233.
3. Yunginger JW. Anaphylaxis. *Ann Allergy* 1992;69:87-99.
4. Marquardt DL, Wasserman SI. Anaphylaxis. En Middleton JrE, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson AF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy. Principles and practice* (4th Ed). St Louis: Mosby Year Book 1993:1525-1536.
5. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991;324:1785-1790.
6. Sampson HA. Adverse reactions to foods. En Middleton JrE, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson AF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy. Principles and practice* (4th Ed). St Louis: Mosby Year Book, 1993:1661-1686.
7. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-333.
8. Sullivan TJ. Anaphylaxis. En Kaliner MA, Metcalfe DD. (edits). *The mast cell in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc.1993a:529-543.
9. Bochner BS. Systemic anaphylaxis. En Lichtenstein L M, Fauci A S (eds). *Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology*. Fourth Ed. St Louis: Mosby Year Book.1992:146-149.
10. McGrath KG. Anaphylaxis. En Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR (eds). *Allergic Diseases* (4th edition). Philadelphia: J B. Lippincot Company 1993:587-610.
11. Kemp SF, Lockey RF, Wolf B, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-1754.
12. Yocum MW, Khan DA. Assesment of patients who have experienced Anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1994;69:16-23.
13. Ellis AK, Day J. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307-12.
14. Kemp SF, Lockey RF . Anaphylaxis: A review of causes and Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8
15. Lieberman PL. Anaphylaxis and Anaphylactoid reactions. En Adkinson AF, Yunginger JW, Busse WW (eds), Bochner BS, Holgate ST, Simons FE. *Middleton´s, Principles and practice* (6th Ed). St Louis: Mosby Year Book, 2003:1497-1522.
16. Winbery SL, Lieberman PL. Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:447-475.
17. Lieberman PL. Office management of anaphylaxis. En *Food and Drug Reactions ana anaphylaxis (FDRA): Controversies in anaphylaxis*. 50th Annual Meeting of The American Academy of Allergy and Immunology. Anaheim, California (USA) 1994: 23-43.
18. Orfan NA, Stoloff RS, Harris KE, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: Total experience with 225 patients. *NER Allergy Proc* 1992;13:35-43.
19. Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: Classification, evaluation, and tratment of 123 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:849-855.
20. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1992;12:571-583.
21. Pérez C, Tejedor MA, De la Hoz B, Puras A. Anaphylaxis: A descriptive study of 181 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95: 368.

22. Schwartz HJ. Acute allergic disease in a Hospital emergency room: A retrospective Evaluation of one's year experience. *Allergy Proc* 1995;16: 247-250.
23. Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1364-1370.
24. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-1040.
25. Cosme PM, Domínguez C, Moreno-Ancillo A. *Alergol Inmunol Clin* 2002;17:8- 12.
26. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vieruchi A. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: An 11 year retrospective review (1985-1996). *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*. 2001; 87:27-32.
27. Brown AFT, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6.
28. Schwartz HJ. Acute allergic disease in a hospital emergency room: A retrospective evaluation of one year's experience. *Allergy Proc* 1995;16: 247-250.
29. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MC. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 2: 452- 456.
30. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis: An attempt to estimate the incidence in United States. *Arch Intern Med* 1995;155:869- 871.
31. Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, Zeis CR, Harris KE, Shaughnessy MA. Idiopathic anaphylaxis (IA): suggested theories relative to the pathogenesis and response to therapy. *Allergy Proc*. 1993;14:365-7
32. Pearce N, Beasley R, Burgess C, Crane J. *Asthma Epidemiology. Principles and methods*. New York. Oxford University Press; 1998.
33. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:285-291.
34. Khan DA, Yocum MW. Clinical course of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994;73:370-374.
35. Tejedor MA, Pérez C, De la Hoz B, Sánchez JJ. Anafilaxia idiopática: protocolo de estudio, características clínicas, pronóstico, prevención y tratamiento. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996;11:95-102.
36. Tejedor MA, Sastre J, Sánchez JJ, Pérez C, De la Hoz B. Idiopathic Anaphylaxis: A descriptive study of 81 patients in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:313-318.
37. Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA, Kelly KJ, McGrath K, Patterson R. Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:320-326.
38. Wong S, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic Anaphylaxis. A clinical summary of 175 patients. *Arch Intern Med* 1990a;150:1323-1328.
39. Soriano JB, Castellsagué J. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1995;104:487- 492.
40. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Lucynska C, Lai E, on behalf of The European Community Respiratory Health Survey. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:314-322.
41. Jensen JN, Kardinaal AFM, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446-456.
42. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barto J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-1130.
43. Metcalfe DD. Food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:749-762.
44. Martínez C, Subiza J. *Alergológica Centro (Resultados regionales)*. Madrid: NILO Industria Gráfica 1994.
45. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of urticaria. En Burr ML (ed). *Epidemiology of Clinical Allergy*. Basel Karger; 1993: 49-60.
46. Ferrer M, Gaig P, Muñoz D. Estudio sobre prevalencia de urticaria crónica en España. *Alergol Inmunol Clin* 2002;17 (ext número 2):49-50
47. Charlesworth EN. The Spectrum of Urticaria. All that urticates may not be urticaria. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1995;15:641-657.
48. Patterson R, Stoloff R, Greenberger PA, Grammer LC, Harris KE. Algorithms for the diagnosis and management of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993;71:40- 44.
49. Tejedor MA, Sastre J, Sánchez JJ, Pérez C, De la Hoz B. Clinical and functional differences among patients with idiopathic anaphylaxis. *J Invest Alergol Clin Inmunol* -en prensa-
50. Horan RF, Sheffer AL. Exercise induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1992;12:559-69.
51. Winbery SL, Lieberman PL. Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995 ;15 :447-75.
52. Yunginger JW. Anaphylaxis to food. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1992;12:543-57.
53. Virant FS. Exercise. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:575-81.
54. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Eng J Med* 1989;321:228-32.
55. Sampson HA. Adverse reactions to foods. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson AF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy. Principles and Practice* (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, 1993:1661-86.
56. Kivity S, Sneh E, Greif J, Topilsky M, Mekori YA. Food-dependent exercise- induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ;81 :1155-8.
57. Lin RY, Barnard M. Skin testing with food, codeine, and histamine in exercise- induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993;70:475-8.
58. Sonin L, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. En Dukor P, Kallos P (eds). *Pseudoallergic reactions. Involvement of drugs and chemicals*. New York: Karger AG 1985;4:47-58.

59. Kaplan AP, Kuna P, Reddigari SR. Chemokines as allergic mediators relationship to histamine-releasing factors. *Allergy* 1994;49:495-501.
60. Kuna P, Kaplan AP. Relationship of histamine-releasing factors and histamine-releasing inhibitory factors to chemokine group of cytokine. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17:5-11.
61. Schroeder JT, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. The role of the basophil in allergic inflammation. *Allergy* 1995;50:463-72.
62. DeJarnatt AC, Grant JA. Basic mechanisms of anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992;12:501-15.
63. Cohen RW, Rosenstreich MD. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:802-7.
64. McBride P, Jacobs R, Bradley D, Kaliner M. Use of plasma histamine levels to monitor cutaneous mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:374-80.
65. Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD. A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cells disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:425-432.
66. Keffer LM, Bressler RB, Kaliner MA, Metcalfe DD. Analysis of wheal and flare reactions that follow the intradermal injection of histamine and morphine in adults with recurrent, unexplained anaphylaxis and systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:595-601.
67. Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, Goolsby CL. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:368-71.
68. Lenchner K, Grammer LC. A current review of idiopathic anaphylaxis. *Current opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003;3:305-311
69. Broide DH, Geich GJ, Coburn DA, Federman EC, Schwartz LB, Wasserman SI. Evidence of ongoing mast cell and eosinophil degranulation in symptomatic asthma airway. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:637-48.
70. Dudler T, Machado DC, Kolbe L, Annand RR, Rhodes N, Gelb MH, Koelsch K, Suter M, Helm BA. A link between catalytic activity, IgE-independent mast cell activation and allergenicity of bee venom phospholipase A. *J Immunol* 1995;155:2605-13.
71. Greaves M: Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
72. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW: Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:651-658.
73. Kern F, Lichtenstein LM: Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976;57:1369-1377