

23.698



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

al folio 167 del libro 29
correspondiente a
Sevilla,

En Jera del Colegio de Leales
Alvaro Raffille

APORTACION AL ESTUDIO DE LA IMPORTANCIA DE LOS ADITIVOS
ALIMENTARIOS EN URTICARIA CRONICA Y URTICARIA AGUDA
RECIDIVANTE.

Tesis presentada para optar al grado de

Doctor en Medicina y Cirugía por:

D. José Carlos Orta Cuevas.

Director:

Prof. Dr. D. José Conde Hernández

SEVILLA 1991

I. CERTIFICADO.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

AVDA. DR. FEDRIANI S/N
SEVILLA

José Conde Hernández, Profesor Titular de Patología General y Propedéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe del Servicio Regional de Inmunología y Alergia del Hospital Virgen Macarena:

CERTIFICA: *Que D. José Carlos Orta Cuevas, ha realizado el trabajo: "APORTACION AL ESTUDIO DE LA IMPORTANCIA DE LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS EN URTICARIA CRONICA Y URTICARIA AGUDA RECIDIVANTE", bajo su dirección y que reúne todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral.*

Y para que conste y surta los efectos oportunos expido el presente en Sevilla a veinte y nueve de Mayo de mil novecientos noventa y uno.

II. DEDICATORIA.

A Salu,
por compartir una ilusión,
una vida.

III. AGRADECIMIENTOS.

Al Prof. D. José Conde Hernández, por su entrega absoluta a una Especialidad, a un Servicio, a un Ideal.

Al Dr. D. Antonio Chaparro Martínez, que me enseñó a ser médico y alergólogo.

Al Dr. D. Francisco Javier Monteseirín Mateo por su constante apoyo y sus consejos sin los que esta tesis no hubiera sido posible.

A D. Miguel Angel Castro Arroyo y a D^a María de Mar Orta Cuevas por la tediosa tarea de preparar el material necesario para las provocaciones.

A D. Francisco Orta Carballo y Villamarín S.A. por facilitar diversos aditivos para las provocaciones.

A D^a Elena Orta Cuevas , Miguel Angel y Víctor, que hicieron posible todo el tratamiento informático de esta tesis.

Al Dr. D. Manuel Pérez-Cerezal Moreno por su contribución al estudio estadístico.

A los laboratorios Alergia e Inmunología Abelló , Abelló, Lesvi y Janssen, y a sus Delegados en Sevilla por su ayuda en la búsqueda de bibliografía.

A todos los compañeros Residentes del Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital Virgen Macarena de Sevilla por su incondicional colaboración en todo lo que les solicité.

Muy especialmente a la Dra. Sergia Cruz Granados cuya ayuda fue fundamental para la realización de todas las determinaciones de laboratorio.

A los Dres. Daza Muñoz, Guardia Martínez, Mestres Ruiz, González Pol y Conejero Ramos, por su amistad y constante ejemplo en el ejercicio de la Especialidad.

A Reme, Rocío, Mercedes, Encarnita, Kety, Tere y Asun que saben lo que es un equipo y en quienes siempre encontré la ayuda cuando la necesité.

IV. OBJETIVOS DEL TRABAJO.

En una primera parte, nuestro objetivo se centró en intentar determinar la importancia de la intolerancia a aditivos como posible desencadenante de un número variable de los brotes en enfermos con urticaria crónica o urticaria aguda recidivante etiquetados como idiopáticos.

También intentamos confirmar la existencia o no de sensibilizaciones cruzadas a tartracina y ácido acetil salicílico (a.a.s.) en este tipo de enfermos, como ha sido descrito por algunos autores.

En una segunda parte quisimos aproximarnos al mecanismo patogénico de estas reacciones, para ello tratamos de investigar posibles modificaciones en una serie de mediadores inespecíficos de la respuesta inmunoinflamatoria tras la provocación con aditivos, concretamente tartracina, tanto en enfermos sensibles como en controles.

Fijamos nuestra atención, en concreto, en las posibles modificaciones en los niveles de prekalicreína, C3, C4, Factor B, Prostaglandina E2 (PGE2), Prostaglandina F2 α (PGF2 α), Leucotrieno B4 (LCB4) y Tromboxano B2 (TxB2).

Además estudiamos los cambios en los niveles de histaminemia, tras la provocación con tartracina, como principal mediador de la mayoría de los hallazgos clínicos de la urticaria.

V. INTRODUCCION.

A. URTICARIA Y ANGIOEDEMA (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11).

1. DEFINICION.

La urticaria es una dermatosis caracterizada por la aparición de pápulas evanescentes, eritematosas, que palidecen con la presión y con frecuencia tienen el borde serpiginoso y el centro pálido.

Suelen ser pruriginosas y su tamaño oscila entre unos mms. y varios cms. pudiendo aparecer de forma aislada o confluyendo en grandes placas que adoptan formas policíclicas o geográficas.

El angioedema representa una reacción similar, pero que ocurre en un tejido más profundo. Cuando afecta a la piel y tejido celular subcutáneo, se caracteriza por un abultamiento bajo una piel de aspecto normal que no suele ser pruriginoso, aunque en ocasiones provoca dolor o sensación de tirantez. Puede localizarse también en mucosas de tracto respiratorio superior o tracto gastrointestinal (5).

En el 49% de los casos aparecen las dos lesiones conjuntamente, en un 40% aparece solo urticaria y en un 11% angioedema aislado (2).

2. HISTORIA.

La descripción de la urticaria data de la época de Hipócrates, en la Grecia clásica. La primera noción del edema producido en la urticaria se debe a Astruc en el s. XVIII. El término urticaria se utilizó por vez primera en Inglaterra en 1771, y se tomó del nombre latino de una planta, la *urtica urens*, que producía lesiones similares al contacto con la piel.

En el s. XIX Willan y Hebra destacaron la importancia de alimentos, fármacos, y ciertas enfermedades sistémicas como causas de urticaria.

Lewis y Grant en 1924 observaron la similitud entre las lesiones de urticaria y las producidas al inyectar histamina por vía subcutánea.

El angioedema fue atribuido inicialmente a la ingesta de huevos (Donati 1586). Milton en 1876 describió con detalle la entidad y Quincke en 1882 hizo incapié en la afectación glótica, mientras que Osler en 1888 describió la forma hereditaria (11).

3. HISTOPATOLOGIA.

El fondo anatomopatológico de la urticaria consiste en la dilatación de los vasos sanguíneos, principalmente vénulas postcapilares y linfáticos, de dermis superficial con una extravasación de líquido que provoca edema, con ensanchamiento de las papilas dérmicas, estiramiento de las fibras de colágeno y acompañado todo ello de un infiltrado celular perivascular.

El angioedema presenta una histopatología similar pero estos cambios se producen en dermis profundo e hipodermis; por este motivo, al ser éstas zonas con menos cantidad de terminaciones nerviosas, produce menos síntomas subjetivos que la urticaria (5,6).



4. CLINICA.

Estadísticamente es una enfermedad muy común, considerándose que más del 25% de la población ha presentado algún brote a lo largo de su vida.

Su incidencia es ligeramente mayor en la mujer (alrededor del 60%), apareciendo a cualquier edad pero con más frecuencia en las edades medias de la vida (2).

Según la presentación cronológica se distinguen:

Urticaria aguda: aparece de forma brusca evolucionando durante horas o pocos días desapareciendo sin dejar huella y no volviendo a aparecer.

Urticaria aguda recurrente: los brotes evolucionan durante horas o días con largos períodos asintomáticos.

Urticaria crónica recurrente: los brotes evolucionan durante más de 6-8 semanas con períodos de tiempo asintomático variables.

Urticaria crónica continua: las lesiones evolucionan de forma prácticamente constante.

El 90-95% de los casos la enfermedad evoluciona como urticaria aguda autolimitándose de forma espontánea, mientras que el 5-10% de los casos evolucionan como urticarias crónicas (5).

El prurito suele acompañar casi siempre al habón y es de intensidad variable siendo más intenso cuanto más superficial sea la lesión y no apareciendo, o siendo muy leve, en el angioedema.

El habón puede adoptar diversas formas morfológicas, así los elementos múltiples de pequeño tamaño y muy pruriginosos de la urticaria colinérgica, o la lesión lineal que sigue la zona de roce o presión de la urticaria facticia o *dermografismo*; en otras ocasiones las lesiones son circulares, policíclicas, etc.

A veces el centro de la lesión adquiere un color blanquecino (*urticaria alba*), en otras ocasiones es la periferia la que presenta un halo blanquecino en vez de eritematoso.

Excepcionalmente encontramos formaciones ampollosas en la superficie a causa del gran edema en dermis o lesiones hemorrágicas residuales; en estos casos a veces es difícil de diferenciar de una vasculitis.

Si tras la desaparición de la roncha la piel afecta continua hiperpigmentada, podemos estar ante una mastocitosis o urticaria pigmentosa, en estos casos reaparece el habón tras frotar la piel manchada.

La localización de las lesiones es muy variable, pudiendo afectar a cualquier parte del cuerpo, aunque con mayor frecuencia aparecen en tronco y zonas de piel expuestas al roce o presión (2,3,5).

El angioedema consiste en un edema frío, elástico, sin fóvea, de tamaño variable y que se localiza principalmente en zonas ricas en tejido conjuntivo laxo (párpados, labios, genitales, etc.). Suele evolucionar de forma muy fugaz no dejando secuelas, aunque es frecuente la recidiva local.

Además de la localización cutánea puede tener otras como p. ej. a nivel bucofaríngeo (encia, lengua, paladar, pilares); laríngeo, produciendo disfonía, disfagia y disnea, siendo esta localización más frecuente en la forma hereditaria; a nivel gastrointestinal que se manifiesta por dolor abdominal, nauseas, vómitos y diarrea; en sistema nervioso central produciendo cefalea, amnesia, desorientación u otros síntomas focales neurológicos; la localización cardíaca con episodios de angor o arritmias; en aparato genitourinario produciendo cólicos nefríticos, albuminuria o hematuria; sobre aparato locomotor (articulaciones, tendones, etc.); y de forma menos frecuente sobre glándulas salivares, vías biliares, páncreas, etc(2).

5. ETIOLOGIA (3,12,13).

Sobre una predisposición individual constitucional o adquirida, una serie de factores pueden desencadenar los brotes urticariales.

El descubrimiento del factor desencadenante puede ser complejo, especialmente en los casos de urticaria crónica, en los que tras un estudio exhaustivo quedan sin filiar un 75-80% de los casos (12).

En la urticaria aguda, sin embargo, la relación causa-efecto suele ser más evidente por lo que en muchos casos el enfermo se limita a evitar el factor desencadenante no acudiendo al médico.

Los factores etiológicos más importantes son los siguientes (1):

a.- Medicamentos.

Cualquier medicamento es potencialmente sensibilizante y productor de urticaria u otros cuadros clínicos. La penicilina y derivados son los fármacos que con más frecuencia pueden originar brotes urticariales. Estos brotes pueden aparecer a los pocos minutos o bien hasta varios días tras su administración. El mecanismo de producción habitualmente es de tipo reagínico comportándose el fármaco generalmente como un hapteno.

La aspirina y otros AINE (pirazolonas, indometacina, etc), son asimismo fármacos productores muy frecuentemente de urticaria. En algunos casos existe una verdadera sensibilización, pero en la mayoría de los casos el cuadro es atribuible a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante un bloqueo de la ciclooxigenasa con un aumento de mediadores vasoactivos.

Otros antibióticos pueden producir urticaria como los aminoglucósidos, cefalosporinas (que a veces presentan reacciones cruzadas con la penicilina), sulfamidas, tetraciclinas, etc.

Los anestésicos locales del grupo para-amino, como la procaína y novocaína son también frecuentes sensibilizantes.

Las vitaminas del grupo B, especialmente la B1 y B12 también determinan con relativa frecuencia brotes urticariales.

Muchos otros medicamentos son productores ocasionales de urticaria como hormonas (insulina, calcitonina, ACTH, etc.), sueros antidiftéricos y antitetánicos, quimioterápicos, laxantes, enzimas proteolíticos, vacunas, ansiolíticos, contrastes yodados, etc.

No se debe olvidar tampoco la posible participación de aditivos farmacológicos en la producción de estos cuadros (2).

b.- Sangre y derivados.

Las reacciones transfusionales pueden manifestarse como cuadros de urticaria; también el plasma fresco, factor VIII o crioprecipitados pueden ser productores de urticaria.

Otras veces el cuadro puede ser debido a trazas de proteínas o sustancias hapténicas en el suero del donante (medicamentos, antígenos alimentarios, etc.) (11).

c.- Factores alimentarios.

Hay que distinguir en este apartado los cuadros urticariales de verdadero origen alérgico, producidos por componentes proteicos de los alimentos, de los cuadros que pueden inducir urticaria por su alto contenido en histamina (p.ej. conservas) o por comportarse como histaminoliberadores inespecíficos (p.ej. fresas, pescados, mariscos, carnes no frescas, etc.).

Los alimentos pueden producir brotes urticariales agudos pero no debe olvidarse la posible sensibilización solapada que puede originar una urticaria crónica de difícil diagnóstico; los alimentos más frecuentemente implicados son la leche, cereales, pescado, huevos, chocolate y frutos secos.

Diversos aditivos pueden originar falsas alergias alimentarias por lo que deben ser considerados en toda urticaria crónica de origen aparentemente alimentario.

Por último, pueden producir brotes urticariales diversas sustancias orgánicas contaminantes de los alimentos (hongos, levaduras, etc.) (2).

d.- Infecciones.

Pueden producir urticaria probablemente a través de reacciones inmunológicas a antígenos producidos por el germen. Se han descrito por candidiasis, dermatofitosis, infecciones focales (dentarias, sinusales, respiratorias, digestivas, genitourinarias, etc), hepatitis vírica, mononucleosis, infecciones por coxackie, etc (11).

e.- Parásitos.

A veces son parásitos intestinales (oxiuros, ascaris, tricocéfalos, etc.) y en otras ocasiones parásitos tisulares como en el caso del quiste hidatídico (11).

f.- Picaduras de insectos o artrópodos.

Por ejemplo las reacciones producidas por mecanismo reagínico frente al veneno de himenópteros o la urticaria papulosa o prúrigo motivada por la hipersensibilidad a la picadura de moscas, mosquitos, chinches, pulgas, etc.

El veneno de insectos y artrópodos puede ocasionar intensas reacciones locales y generales incluso shock anafiláctico, aparte de los cuadros urticariales o de edema localizado (4).

g.- Contactantes.

Algunas sustancias, al ponerse en contacto con la piel, pueden producir lesiones urticariales. Esto puede ocurrir con alimentos, telas, productos animales, plantas, algas, animales marinos, medicamentos, sustancias químicas, cosméticos, o incluso el agua (11).

h.- Inhalantes.

Los inhalantes tales como pólenes, hongos, escamas, pelos de animales, polvos, productos de plantas, aerosoles, lanas, perfumes, etc., pueden ser causa de urticaria. Estas reacciones son más frecuentes en atópicos y están mediadas por IgE, asociándose a menudo con síntomas respiratorios.

Partículas de pescado y otros alergenos sólidos, al ser inhalados, pueden originar exclusivamente urticaria (2).

i.- Factores psíquicos.

Se ha observado como durante períodos de stress emocional pueden producirse exacerbaciones de urticaria. Se ha demostrado que durante estos períodos existe un aumento de la temperatura cutánea con hiperemia y cambios en la reactividad de la piel que pueden conducir a la aparición de dermatografismo o urticaria en sujetos susceptibles (11).

j.- Urticaria secundaria a procesos sistémicos.

* Urticaria pigmentosa: se caracteriza por un aumento en el número de mastocitos de la piel que se manifiesta como lesiones pigmentadas que tras estímulos físicos como el roce pueden desencadenar lesiones urticariales tras la liberación de los mediadores.

* Mastocitosis sistémica: en este caso la acumulación de mastocitos no se produce solo en la piel sino también en médula ósea, tracto gastrointestinal, etc., produciendo síntomas secundarios a la liberación de mediadores a nivel sistémico (enrojecimiento, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, dermatografismo, urticaria, etc.). Una variante de esta entidad sería la leucemia de células cebadas.

* Neoplasias: Las reacciones urticariales también se han relacionado en ocasiones con disproteinemias, policitemia vera, linfomas, reticulosarcomas, carcinomas de colon, recto, pulmón, etc.

* Enfermedades mediadas por inmunocomplejos: como la enfermedad del suero y diversas conectivopatías como el lupus eritematoso sistémico o, con mucha menos frecuencia, la enfermedad de Still, dermatomiositis, esclerodermia, artritis reumatoide del adulto, púrpura de Schonlein-Henoch, fiebre reumática o la vasculitis cutánea idiopática.

* Trastornos gastrointestinales: como las enteritis infecciosas específicas, insuficiencia pancreática, hipoclorhidria o trastornos intestinales crónicos donde puede existir una hiperproducción de histamina por flora anormal o una absorción de productos alimentarios no degradados.

* Trastornos endocrinológicos y metabólicos: como los hipo e hipertiroidismo o hipoparatiroidismo; más frecuentes son las urticarias que aparecen en la fase premenstrual del ciclo, habiéndose demostrado en algunos casos una verdadera sensibilización reagínica a las hormonas del ovario; también se han descrito urticarias por sensibilización a otros metabolitos hormonales y excepcionalmente asociadas a diabetes, hiperuricemia y alteraciones del equilibrio ácido-base (11).

k.- Urticarias físicas.

* Urticarias mecánicas o por presión:

(1). *Dermografismo: se caracteriza por la aparición de habones lineales en las zonas de piel sometidas a pequeños traumatismos, especialmente el roce energético. Puede existir un dermografismo inmediato que a su vez puede ser simple o secundario a una urticaria aguda, urticaria crónica, urticaria colinérgica o mastocitosis cutánea. También puede existir un dermografismo retardado que aparece a los 20-30 minutos del daño persistiendo 24-48 horas.*

(2). *Urticaria retardada por presión: es rara y aparece a la 4-6 horas de ejercerse una presión sobre la piel, persistiendo entre 8-24 horas.*

Algunos autores han querido implicar la participación de factores alimentarios en este tipo de urticaria (14).

(3). *Urticaria por descompresión en buzos.*

(4). *Angioedema vibratorio: es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante que se caracteriza por la aparición de eritema o angioedema a los 4-5 minutos de la aplicación de estímulos vibratorios sobre la piel.*

* Urticarias térmicas:

(1). Urticarias por frío:

- Adquiridas: a su vez pueden ser idiopáticas, sintomáticas (crioglobulinemias, crio-fibrinogenemias, hemoglobinuria paroxística nocturna) y transitorias (por fármacos, infecciones, alimentos, etc.)
- Congénitas: como la urticaria retardada por frío y la urticaria familiar por frío.

(2). Urticarias por calor:

- Urticaria colinérgica: se caracteriza por una erupción pruriginosa generalizada de habones múltiples de 1-3 mms. de diámetro rodeados de un halo eritematoso que aparecen a los pocos minutos de una exposición al calor, stress o ejercicio y que dura unos 30 minutos. Parece mediada por un reflejo colinérgico con liberación de acetilcolina.
- Urticaria adquirida por calor directo.
- Urticaria familiar retardada por calor directo.

* Urticaria acuagénica:

Se producen pápulas similares a las de la urticaria colinérgica al contacto con el agua independientemente de la temperatura.

* Urticaria por luz solar:

(1). *Simples*: se clasifican en cinco tipos según la longitud de onda de la luz que provoca la reacción siendo en algunos casos trasmisible por pk.

(2). *Por agentes sensibilizante*: principalmente drogas que actúan por mecanismo fototóxico o fotoalérgico.

(3). *Asociadas a metabolismo anormal de las porfirinas*, como es el caso de la protoporfiria eritropoyética, que es hereditaria y se trasmite por un gen autosómico dominante (5).

1.- *Formas hereditarias.*

* Urticaria familiar por frío.

* Urticaria retardada por frío.

* Urticaria retardada familiar por calor directo.

* Urticaria secundaria a protoporfiria eritropoyética.

* Urticaria por déficit de C3b inactivador.

* Urticaria con amiloidosis y sordera.

* Angioedema vibratorio.

* Angioedema familiar por déficit cuantitativo o cualitativo del

Clq y calicreína inhibidor (4).

m.- Urticaria y angioedema crónico idiopático.

En este grupo quedan englobados alrededor del 80% de todas las urticarias crónicas tras los estudios encaminados a intentar encuadrarlas en algunos de los grupos anteriores (4).

6. PATOGENIA (15).

No existe un mecanismo patogénico único que sea capaz de explicar todos los tipos de urticaria que se observan en la clínica. Existen, como veremos más adelante, muchas razones para pensar que la histamina desempeña un papel de primer orden en la mayoría de las urticarias, aunque, sin embargo, no todos los tipos de urticaria se pueden explicar por un mecanismo exclusivamente de liberación de histamina.

En general podemos decir que se produce la liberación de una serie de mediadores específicos, que se puede realizar bien por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos, participando además una serie de factores moduladores y unos factores genéticos predisponentes.

Vamos a repasar los mecanismos patogénicos mejor conocidos según este esquema.

a. Mediadores (15).

Como se ha comentado, la histamina se ha considerado como el principal mediador en la patogénesis de la urticaria, aunque últimamente un número cada vez mayor de sustancias endógenas se ha demostrado que pueden producir edema y vasodilatación aunque con frecuencia falta el prurito.

Estos diversos mediadores a menudo se interrelacionan por una activación simultánea o secuencial, existiendo además mecanismos de retroalimentación que amplifican su efecto biológico. La complejidad aumenta si tenemos en cuenta que existen además inhibidores de estos mediadores que, si se encuentran en estado deficitaria cuantitativo o cualitativo, pueden facilitar la aparición de urticaria (11).

Aunque cada vez se describen un mayor número de sustancias mediadoras de la reacción inmunoinflamatoria, aquí vamos a limitarnos a describir brevemente algunas de las más conocidas implicadas de forma demostrada en la producción de urticaria.

* Histamina:

Es una amina primaria de bajo peso molecular que contiene un anillo imidazólico y que posee una potente actividad biológica.

Está presente en prácticamente todo el organismo almacenada en forma de gránulos en el interior de mastocitos y basófilos. Se forma por descarboxilación a partir de la histidina y se inactiva por procesos de acetilación, metilación y oxidación.

La actividad de la histamina está mediada por dos tipos de receptores, H1 y H2, de cuya activación respectiva se derivan distintos efectos de los cuales, los que tienen importancia en la génesis de la urticaria son los producidos tras la activación de

los receptores H₁; éstos producen contracción de la vénulas postcapilares y dilatación de las arteriolas lo cual conlleva a una aumento en la permeabilidad capilar produciéndose edema, eritema y calor; también induce una estimulación de terminaciones nerviosas lo que produce prurito y es capaz de activar un reflejo axónico de tipo colinérgico. Asimismo se ha demostrado un efecto quimiotáctico sobre los eosinófilos.

Su papel biológico viene avalado por el hecho de que la inyección intradérmica de histamina reproduce la lesión cutánea característica de la urticaria; es la conocida triple respuesta descrita por Lewis (17). Esta respuesta se caracteriza por la aparición de eritema y calor debido a vasodilatación capilar; edema provocado por el aumento en la permeabilidad capilar; y prurito a consecuencia de la estimulación de terminaciones nerviosas locales (5).

Otros datos que apoyan el papel de la histamina en la mayoría de las urticarias son: la frecuente mejoría clínica de muchos tipos de urticaria tras tratamiento antihistamínico, la elevación de los niveles de histamina en plasma durante los brotes urticariales y la aparente degranulación de los mastocitos que se observan tras los brotes de urticaria (7,11,15,18,19).

* Serotonina:

Es una amina vasoactiva que, aunque no produce roncha tras su inyección intradérmica, si es capaz de producir vasodilatación local con aumento en la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso.

Se sintetiza en la células enterocromafines del tracto gastrointestinal y sistema nervioso, almacenándose en las plaquetas y siendo liberada por acción del factor activador plaquetario que a su vez es liberado por los mastocitos.

Es capaz, por tanto de jugar un papel como modulador o amplificador en la respuesta inflamatoria (11). Se ha demostrado su liberación en algunos casos de urticaria colinérgica (5).

* Factor activador plaquetario (PAF):

Es un ácido lipídico de bajo peso molecular que se produce principalmente en neutrófilos y mastocitos. Se libera junto con otros mediadores de la inflamación y provoca una degranulación plaquetaria con liberación de serotonina; también es capaz de contraer el músculo liso y de inducir tras su inyección cutánea halo y eritema(11).



* Factor quimiotáctico del eosinófilo (ECF-A):

Son una serie de moléculas distintas de naturaleza tetrapeptídica que se generan en los mastocitos y basófilos tras su estimulación (no son mediadores preformados), aunque también se ha detectado su presencia en neutrófilos y eosinófilos. Tiene una acción selectiva quimiotáctica sobre los eosinófilos atrayéndolos al foco inflamatorio.

Se han demostrado niveles elevados durante episodios de urticaria a frígore y anafilaxis (15).

* Acetil Colina:

Es el neurotransmisor parasimpático más importante y tiene un papel fundamental en el control del tono del lecho vascular de la piel.

Tiene un efecto vasodilatador y en algunas personas puede producir edema tras su inyección intradérmica. También es mediador de las fibras simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas y se piensa que juega un papel fundamental en la urticaria colinérgica.

Se ha demostrado que tiene un efecto favorecedor de la liberación de mediadores del mastocito (11).

En algunos casos de urticaria colinérgica se ha observado la existencia de transferencia pasiva lo cual sugeriría la posible existencia de anticuerpos específicos (5).

* Derivados del ácido araquidónico (20,21,22,23):

En 1936 Von Euler demostró en el líquido seminal la existencia de unas sustancias lipídicas con actividad biológica a las que se llamó prostaglandinas. Se pensó que tenían un papel sobre todo en los sistemas de reproducción aunque con el tiempo se fueron descubriendo importantes funciones en otros sistemas.

Posteriormente se demostró la acción de tromboxanos y prostaciclina sobre los vasos sanguíneos y en la génesis de la trombosis.

En 1938, Feldberg y Kellaway descubrieron la Slow Reacting Substance (SRS), capaz de producir la contracción lenta de determinada musculatura lisa. Hasta 1979 no se supo que estas SRS eran una mezcla de otros metabolitos del ac. araquidónico, los leucotrienos.

En la Figura 1 podemos ver en esquema el metabolismo oxidativo del ac. araquidónico.

El ac. araquidónico es un ácido graso de 20 átomos de carbono y constituye un componente cuantitativamente importante de los fosfolípidos de membrana. Tras un estímulo sobre la membrana se activan unas fosfolipasas que liberan el ac. araquidónico que puede entonces ser reincorporado por reacylación o sufrir un metabolismo oxidativo por dos tipos de oxigenasas.

La ciclooxigenasa cierra la molécula lineal del ac. araquidónico y lo transforma en endoperóxidos cíclicos, las prostaglandinas G2 y H2 (PG-G2 y PG-H2). Estas sustancias son muy inestables y son transformadas a su vez por distintas enzimas:

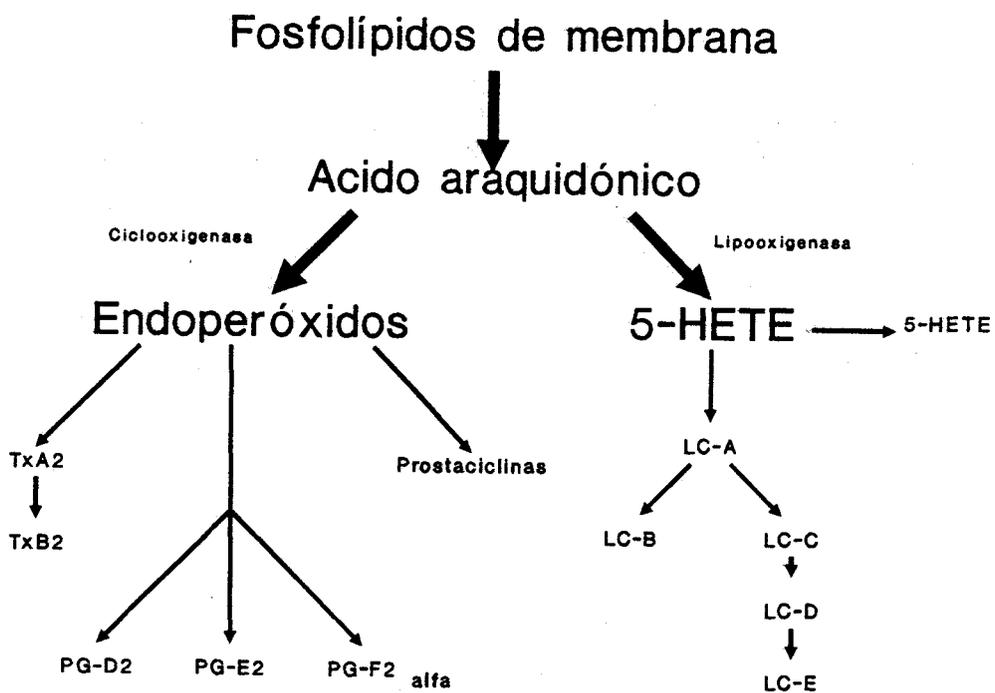


FIGURA 1: Metabolismo del ac. araquidónico.

- La tromboxano sintetasa; presente en plaquetas, polinucleares, parénquima pulmonar, etc., que transforma las PGS G2 y H2 en tromboxano A2 (proagregante y vasoconstrictor) que es muy inestable hidrolizándose rápidamente en tromboxano B2 que es inactivo y estable.

- La prostaglandina I2 sintetasa; contenida en endotelio vascular, músculo liso, macrófagos, etc., transforma las PGS G2 y H2 en PG-I2 o prostaciclina (antiagregante y vasodilatadora) que es también muy inestable hidrolizándose en 6-cetoprostaglandina F1 (inactiva y estable).

- Las isomerasas; de plaquetas, músculo liso y polinucleares que transforman las PGS G2 y H2 en PGS E2, D2 (antiagregantes y vasodilatadoras) o F2 alfa (vasoconstrictora).

Las lipooxigenasas son un conjunto heterogéneo de enzimas que se diferencian por la especificidad en el lugar de la oxigenación:

- La C-12 lipooxigenasa plaquetaria convierte el ac. araquidónico en ac. 12-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetranoico (12-HETE), intermediario del derivado hidroperóxido correspondiente (12-HPETE).

- La C-5 lipooxigenasa de los polinucleares produce un derivado 5-hidroperóxido y posteriormente el leucotrieno A4 (LC-A4) que es

inestable y puede sufrir una hidrólisis no enzimática que lo transforma en derivados inactivos, o bien la acción de una hidrolasa que lo transforma en LC-B4. Si sobre el LC-A4 actúa una glutatión transferasa, se forma LC-C4 que a su vez puede sufrir modificaciones en su cadena peptídica por acción de ciertas peptidasas que lo transforman en LC-D4 y LC-E4.

- Una C-15 lipooxigenasa detectada en leucocitos transforma el ac. araquidónico en 15-HETE así como en otros metabolitos hidroxilados de significado desconocido.

En cuanto a los mecanismos de acción de todas estas sustancias se ha demostrado que la PG-E2 y la PG-I2 estimulan la adenilciclasa produciendo un aumento en los niveles de AMPc, mientras que la PG-F2 alfa estimula la guanilciclasa con lo que provoca un aumento del GMPc. A su vez el 5-HETE es capaz de estimular tanto la guanilciclasa como la adenilciclasa.

Las acciones más importantes de los metabolitos del ac. araquidónico son las siguientes:

- PG-D2: broncoconstricción, aumento en la permeabilidad capilar, aumento en la migración de neutrófilos, inhibición de la liberación de enzimas inducida por otros agentes. Se ha demostrado un aumento en sus niveles durante la producción experimental de urticara a frígore (18).

- PG-E2: *inhibe la mitogénesis linfocitaria así como la producción de linfocinas, inhibe la citotoxicidad y la producción de anticuerpos, estimula la migración de neutrófilos, inhibe la liberación de enzimas producida por otros agentes. Induce fiebre y eritema, aumenta la permeabilidad vascular, inhibe la liberación de histamina inducida por antígeno, combinada con bradikinina produce edema y dolor, y es broncodilatadora.*

- PG-F2 alfa: *es broncoconstrictora y vasoconstrictora, disminuyendo la permeabilidad vascular.*

- TxA2: *estimula la agregación plaquetaria, es broncoconstrictora y vasoconstrictora.*

- PG-I2: *estimula la agregación plaquetaria, aumenta la permeabilidad vascular, produce dolor, aumenta la migración leucocitaria y disminuye la degranulación de neutrófilos inducida por otros agentes, es broncodilatadora o broncoconstrictora dependiendo de la concentración.*

- 5-HETE: *es quimiotáctico para neutrófilos y favorece su degranulación, aumenta la degranulación de mastocitos inducida por IgE.*

- LC-B4: *es quimiotáctico para neutrófilos y favorece la degranulación, es broncoconstrictor (aunque mucho menos que LC-C4*

y LC-D4).

- LC-C4: es muy potente broncoconstrictor, aumenta la permeabilidad vascular.

- LC-D4: es muy potente broncoconstrictor, aumenta el tono vascular seguido de un aumento en la permeabilidad vascular.

* Complemento (4,11,23,24):

El complemento es un grupo complejo de 20 glicoproteínas que juegan un importante papel en la respuesta inmunoinflamatoria. Se han descrito dos vías de activación del complemento.

La vía clásica se activa por la combinación de antígenos con anticuerpos tipo IgM ó IgG de las subclase 1, 2, ó 3. La vía alternativa se puede activar directamente por complejos de polisacáridos o lipopolisacáridos como p.ej. endotoxinas bacterianas; también se puede activar por ciertos complejos Ag-Ac, especialmente de IgA o por agregados de inmunoglobulinas.

La activación de cualquiera de estas dos vías conduce a la liberación de unos factores activos de gran importancia en la respuesta inmunoinflamatoria como son el C3a, C4a, y C5a, los cuales tienen actividad de anafilotoxina, es decir, son potentes liberadores no citotóxicos de los mediadores almacenados en

mastocitos y basófilos y de los gránulos y enzimas de neutrófilos, eosinófilos y basófilos. El efecto anafilotóxico más potente parece corresponder al C5a, que además tiene efecto quimiotáctico sobre neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

La liberación de mediadores provocada por factores del complemento es importante en las urticarias mediadas por mecanismo inmunológico de tipo II y III. El complemento no es necesario en las reacciones tipo I.

En la Figura 2 se muestra la secuencia de activación del complemento tanto por la vía clásica como por la alternativa.

El complejo Ag-Ac que inicia la vía clásica, se une a la subunidad C1q del factor C1, esto activa a la subunidad C1r que a su vez activa a la subunidad C1s la cual activa a los factores C2 y C4; se liberan las subunidades C4a y C2b y se forma un complejo C4b2a conocido como C3 convertasa de la vía clásica que fracciona al C3 en dos fragmentos, C3a (anafilotoxina) y C3b. El C3b se une a la C3 convertasa formando un complejo trimolecular C4b2a3b, conocido como C5 convertasa pues divide al C5 en dos fragmentos, el C5a que es también otra anafilotoxina, y el C5b que se une al C6 y C7 para formar un nuevo complejo trimolecular, que también parece tener actividad quimiotáctica y sobre el que se agregan el C8 y C9 para formar la unidad de ataque a la membrana que realiza la lisis celular.

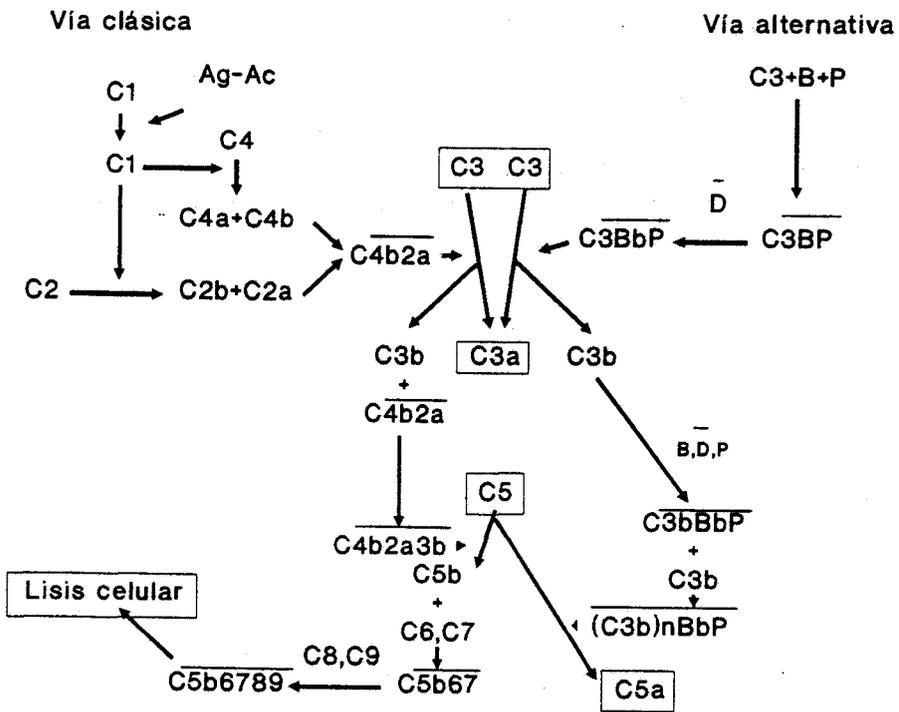


FIGURA 2: Vías de activación del complemento.

El complemento también se puede activar por una vía alternativa que conduce a la activación del C3 sin precisar C1, C4 y C2. Esta vía, también llamada inicialmente vía de la properdina, puede activarse sin necesidad de complejos Ag-Ac. En este caso existe una combinación de C3 y Factor B sobre la cual actúa el Factor D activado para liberar la subunidad Ba, quedando un complejo C3Bb que puede actuar a su vez sobre el C3 fragmentándolo e incorporando la subunidad C3b con lo que se forma un complejo C3bBb. De esta forma también se puede activar la vía alternativa secundariamente a la activación de la vía clásica. El C3bBb se estabiliza después de unirse a la properdina de forma que aumenta su capacidad de convertasa. Sobre este complejo C3bBbP se pueden unir nuevos fragmentos C3b formando complejos (C3b)_nBbP que constituyen la C5 convertasa de la vía alternativa, capaz de fragmentar el C5 para, a partir de aquí llevar a una secuencia similar a la descrita en la vía clásica.

* Kininas, coagulación y fibrinólisis:

Son tres sistemas de importancia en la reacción inmunoinflamatoria y que se encuentran muy interrelacionados entre sí. Los tres tienen como punto central que los interrelaciona al Factor Hageman por lo que también se les conoce como vías dependientes del Factor Hageman.

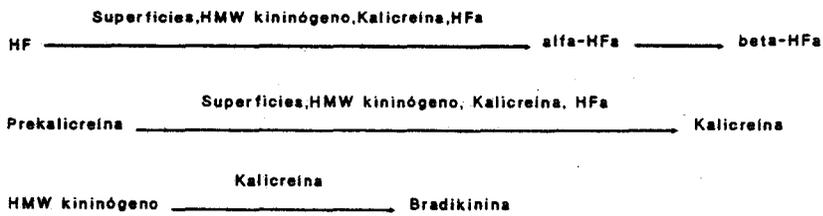
En la Figura 3 vemos esquematizados estos sistemas.

El sistema de las kininas consiste en una serie de proteínas séricas con efectos amplificadores y efectores (quimiotácticos, vasoactivos, contracción del músculo liso, etc.) que se activan en los procesos inflamatorios.

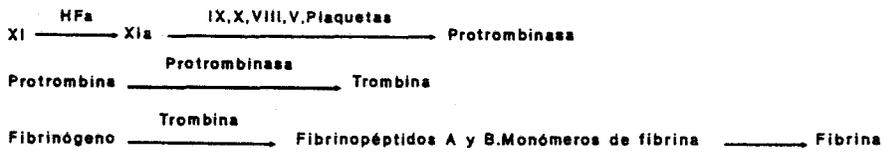
La vía se inicia con la activación del factor Hageman, produciéndose una secuencia de activaciones enzimáticas y mecanismos de retroalimentación que recuerdan al sistema del complemento. En cuanto a sus acciones, también hay puntos en común entre estos sistemas; así, ambos generan factores quimiotácticos y otros que aumentan la permeabilidad vascular. El factor Hageman también inicia los sistemas de la coagulación y fibrinólisis mientras que el complemento genera actividad citolítica y fagocitaria.

La activación del factor Hageman se produce tras el contacto de ciertas sustancias activadoras como endotoxinas o superficies cargadas negativamente, como el colágeno de la membrana basal de los vasos sanguíneos cuando se destruye el endotelio, con el kininógeno de alto peso molecular (HMW kininógeno). La reacción también precisa de la formación de complejos de prekalicreína con HMW y del factor XI con HMW, de forma que tras una interacción entre ellos de mecanismo desconocido, se pone en marcha la activación de las vías de las kininas, coagulación y fibrinólisis.

Sistema de las kininas



Sistema de la coagulación



Fibrinolisis

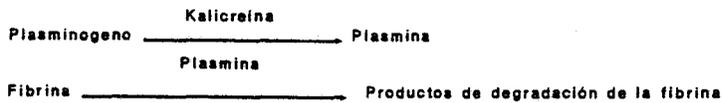


FIGURA 3: Vías derivadas del factor Hageman (HF).

El factor Hageman y la kalikreína tienen un efecto de retroalimentación positiva sobre el sistema.

No parece que existe una activación inmunológica directa del factor Hageman, aunque el daño tisular provocado por el complemento y enzimas lisosomiales puede exponer el colágeno de la membrana basal vascular e iniciar el proceso.

En la figura 4 vemos como se interrelacionan estos sistemas. Así el factor Hageman activado aumenta la conversión de prekalikreína en kalikreína que a su vez estimula la activación del factor Hageman (HF).

El HF activado por otro lado aumenta la activación del factor XI e inicia la vía de la fibrinólisis actuando sobre uno o más activadores del plasminógeno para convertirlo en plasmina. Precisamente uno de estos activadores del plasminógeno es la kalikreína y otro parece ser el factor XI activado.

La plasmina a su vez tiene efecto de retroalimentación activando el factor Hageman así como el sistema del complemento, también puede dividir al HF activado en fragmentos que poseen capacidad fibrinolítica y activadora de prekalikreína.

Se ha descrito una enzima liberada de basófilos que puede actuar sobre la síntesis de bradikinina; esto puede representar un mecanismo mediante el cual la degranulación de basófilos provocada

por complemento o IgE conduzca a la formación de kininas.

El principal producto biológicamente activo de las vías dependientes del HF es la bradikinina. Aunque se ha atribuido a la kalikreína un efecto quimiotáctico, parece que dicho efecto es secundaria a la producción de C5a tras la actuación de la kalikreína sobre el C5. Otro punto de conexión de estos sistemas con el del complemento radica en la capacidad de la plasmina de activar el C1.

La bradikinina tiene un efecto de contracción del músculo liso, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y estimulador de las terminaciones nerviosas produciendo dolor.

En cuanto a la participación de todos estos sistemas en la patogenia de la urticaria se ha visto p.ej. que durante las reacciones a picaduras de insectos, se produce una activación del sistema de la coagulación; durante la anafilaxis experimental en conejo se activa la coagulación y disminuyen los niveles de HF(4,11,15).

Juhlin y Michaelsson demostraron en enfermos con urticaria crónica la existencia de una respuesta cutánea mayor de la normal tras la inyección de histamina y bradikinina, sugiriendo la existencia en estos enfermos de un déficit de algún inhibidor de la kalikreína con una activación aumentada del sistema kalikreína-kininas (25).

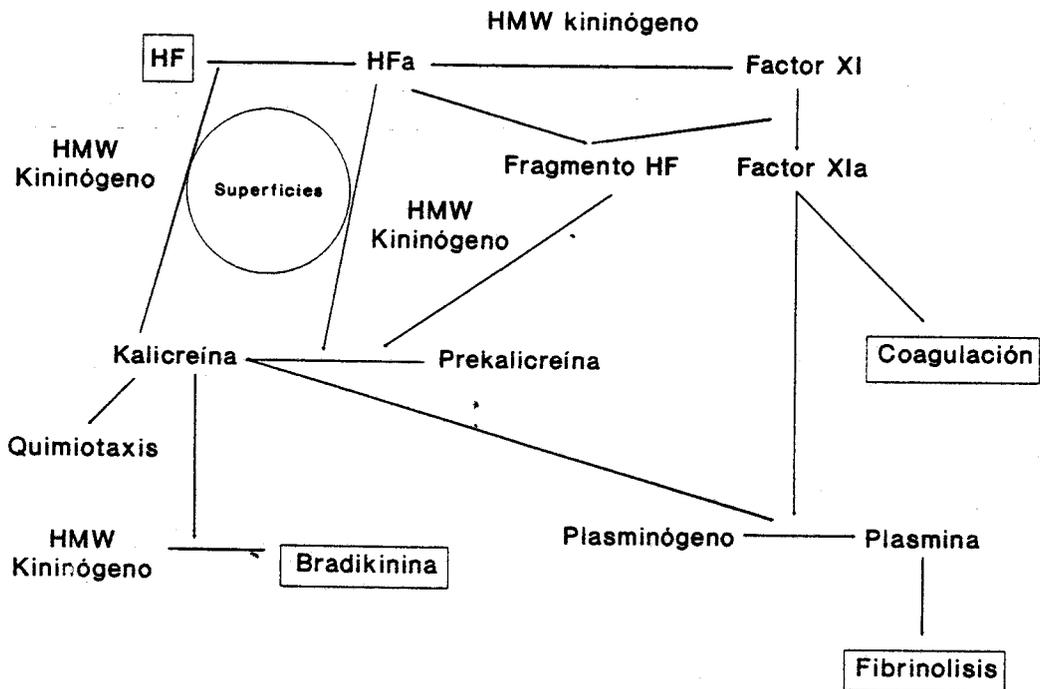


FIGURA 4: Interrelación entre las vías dependientes del HF.

Los mismos autores encuentran un efecto terapéutico de un inhibidor de la kalicreína, como es el Trasylol, en enfermos con urticaria crónica y angioedema hereditario (26).

Michaelsson también encuentra una respuesta aumentada a histamina, bradikinina y kalicreína en enfermos con urticaria crónica (27). En algunos pacientes con urticaria a frígore se ha demostrado un aumento en los niveles de bradikinina y en enfermos con angioedema hereditario se ha comprobado la activación del C1.

La activación de la bradikinina se ha implicado en otros estados inflamatorios como en pancreatitis, sepsis por Gram -, síndrome carcinoide, gota, artritis reumatoide, etc.

Hasta aquí hemos analizado los mediadores más importantes que pueden tomar parte en la patogenia de la urticaria, estos mediadores pueden activarse por una serie de diversos mecanismos que pueden ser de naturaleza inmunológica o no inmunológica; por otra parte existen una serie de factores moduladores que pueden actuar concurrentemente con otros potenciando el desarrollo de los brotes urticariales y unos factores genéticos predisponentes, principalmente déficits de inhibidores de proteasas que vamos a continuar analizando a partir de ahora.

b. Mecanismos inmunológicos.

En ellos se producen reacciones específicas Ag-Ac a consecuencia de las cuales se liberan los mediadores químicos responsables de la génesis de la urticaria. La urticaria provocada por este tipo de mecanismo lo es habitualmente a través de reacciones de los tipos I, II, y III de Gell y Coombs.

* Urticarias dependientes de IgE:

Existe la evidencia clínica de que numerosas reacciones urticariales obedecen a un mecanismo de hipersensibilidad de tipo I; particularmente las urticarias alimentarias (por huevo, leche, pescado frutos secos, etc.), muchas de las urticarias por medicamentos (beta-lactámicos, aminoglucósidos, etc.), las producidas por picadura de insectos y, menos frecuentemente, las producidas por antígenos inhalados (polen, ácaros, etc.) (5,9).

Es más dudosa su participación en las urticarias crónicas, aunque algunos estudios han demostrado una eliminación defectuosa de histamina, en pacientes con urticaria crónica, tras la prueba con anti-IgE humana; esto lleva a pensar en una posible anomalía cualitativa en la IgE ligada a basófilos de estos enfermos (28).

Por otro lado, en algunas urticarias físicas y urticarias colinérgicas se ha detectado una prueba de transmisión pasiva (pk)

positiva, lo cual induce a pensar en una participación de la IgE en su producción.

Una vez producida la IgE específica como respuesta al antígeno, se une a mastocitos y basófilos a través de receptores específicos por su porción Fc. Cuando el antígeno se une a dos o más moléculas de IgE ligada a estas células, se produce la liberación de mediadores a través de una serie de mecanismos en los que participan los niveles intracelulares de AMPc y GMPc (que inhiben o potencian respectivamente esta liberación), la concentración de cationes divalentes y la función de los microtúbulos (29).

* Urticarias por mecanismo tipo II:

O mecanismo citotóxico-citolítico. Constituye un tipo de reacción cuantitativamente poco importante en la producción de urticaria.

Las reacciones urticariales post-transfusionales pueden ser debidas a contacto con hematíes del donante portadores de isoantígenos en un huésped que posea anticuerpos preformados contra esos mismos antígenos. Hipotéticamente, las urticarias postransfusionales también se podrían producir porque la sangre transfundida lleve IgE específica contra un antígeno al cual el transfundido esté expuesto. Otra posibilidad es que se formasen inmunocomplejos y anafilotoxinas de forma similar a lo que ocurre en la enfermedad del suero.

* Urticarias por inmunocomplejos y/o con participación del complemento:

Se caracteriza este mecanismo por la formación en el sistema circulatorio de complejos Ag-Ac solubles y la existencia de Ac tipo IgG ó IgM que se depositan en la membrana basal de los capilares. Antes de que se produzca el depósito de inmunocomplejos se ha iniciado, como consecuencia de la interacción Ag-Ac, la activación del complemento por la vía clásica originándose anafilotoxinas (C3a, C5a) que liberan mediadores de mastocitos y basófilos.

La activación del complemento puede realizarse también a través de la vía alternativa por agentes como endotoxinas, veneno de cobra, IgA, etc.

La formación de inmunocomplejos y/o la activación del complemento son mecanismos que intervienen en los siguientes cuadros clínicos:

- Enfermedad del suero: se puede producir tras la administración de suero heterólogo o de ciertas drogas; aparece a los 7-12 días y se manifiesta por fiebre, urticaria, linfadenopatías y artritis, evolucionando durante 4-5 días. En enfermos previamente sensibilizados puede aparecer a los 1-3 días.



- *Urticaria-vasculitis*: ataques recidivantes de urticaria y/o angioedema pueden ser la manifestación de una vasculitis necrotizante cutánea; la duración de las lesiones suele ser mayor de lo habitual y pueden presentar aspecto de eritema multiforme o lupus eritematoso-like. Los pacientes pueden presentar además artralgias, artritis, dolor abdominal y glomerulonefritis.

- *Crioglobulinemias*: se pueden encontrar crioglobulinas y criohemolisinas en alguna urticarias por frío y en algunos sujetos con sífilis terciaria. Estas sustancias tienen por sí mismas capacidad activadora del complemento (2).

c. Mecanismos no inmunológicos.

*** Factores físicos:**

Como el calor, frío, presión, luz, traumatismos, etc., pueden liberar mediadores de sus depósitos celulares de forma directa, aunque en algunos casos parece que pueden inducir un dudoso mecanismo inmunológico.

*** Factores colinérgicos:**

Estímulos externos como el ejercicio, calor, emociones, estímulos gustatorios, etc. pueden inducir un mecanismo neurorreflejo que libere acetilcolina en la terminación nerviosa;

esto puede estimular receptores colinérgicos de mastocitos y basófilos y tras un aumento en los niveles de GMPc provocar la liberación de mediadores.

* Agentes histaminoliberadores:

Son sustancias que provocan una liberación de histamina por mecanismos no inmunológicos de forma inespecífica. Tienen esta capacidad diversas bases orgánicas, muchas de las cuales son derivados amínicos y amidínicos como el 48/80. Otro grupo de sustancias con esta capacidad lo constituyen diversas drogas como morfina, codeína, d-tubocurarina, hidralacina, meperidina, antibióticos polipeptídicos como la polimixina B, tiamina, quinina, papaverina, tetraciclinas, estriquina, anfetaminas, medios de contraste radiográfico, etc.

* Activación no inmunológica del complemento:

La producen todos aquellos factores que activen el complemento por la vía alternativa como los medios de contrasteradiográficos, polímeros biogénicos (parásitos, medusas, lagartos, cangrejos, etc.), toxinas bacterianas, veneno de serpiente, extractos tisulares, dextranos, peptonas, ovomucoides, enzimas proteolíticas, suero antitetánico, etc.

En este grupo podría incluirse también el edema angioneurótico familiar y el déficit de inhibidor de Clq adquirido que se ha encontrado en ciertas enfermedades linfoproliferativas.

Algunos estudios apuntan a una posible acción de este tipo por parte de algunos aditivos (30).

* Acción sobre el metabolismo del ac. arquidónico:

En el 1% de la población general se producen urticarias y reacciones anafilácticas por aspirina y otros AINE. La incidencia de intolerancia a aspirina es mayor en asmáticos (2-10%) y enfermos con urticaria crónica (10-50%).

Los pacientes con intolerancia a aspirina también reaccionan a otros AINE, a los colorantes azoicos (15-20%) especialmente la tartracina, y a conservantes como los benzoatos.

Dichas reacciones no son inmunológicas pues, entre otras cosas, no ocurren cuando el sujeto se expone a sustancias relacionadas con la aspirina como el salicilato de sodio o el salicilato de colina; mientras que otros AINE y la tartracina, que tienen estructura química diferente, pueden precipitar los síntomas. Además las pruebas de transmisión pasiva son negativas y no se han encontrado, en general, anticuerpos asociados a los síntomas.

Un aspecto común a la aspirina y otros AINE, es que inhiben la ciclooxigenasa; incluso en asmáticos, el grado de broncoconstricción que producen está en relación con la potencia en inhibir esta enzima, lo cual sugiere que este podría ser el mecanismo por el que actuarían (2).

d. Factores modulantes (2,6,31).

Una serie de factores pueden actuar de forma concomitante con otros en el desarrollo de los brotes urticariales. Algunos de estos factores pueden actuar mediante la producción de una vasodilatación periférica como p. ej. el ejercicio, alcohol, fiebre, calor, hipertiroidismo, stress, etc.

Otros factores de tipo endocrinológico pueden también modular la liberación de mediadores o sus efectos como los agentes alfa y beta adrenérgicos. Las hormonas femeninas como la progesterona también pueden tener un papel en muchos casos como potenciador de los brotes, incluso en algún caso parece que pueden existir anticuerpos específicos contra la progesterona.

También se ha demostrado que péptidos como la gastrina y pentagastrina pueden estimular la liberación de mediadores del mastocito.

e. Factores genéticos (2,6,32).

Se sabe que la incidencia de urticaria aguda es mayor en enfermos atópicos. Por otra parte existen una serie de cuadros genéticamente condicionados como el edema angioneurótico familiar y otros ya comentados previamente.

El estudio del edema angioneurótico familiar provocado por un déficit del inhibidor del C1q, ha llevado a intentar buscar la existencia de otros déficits en distintos inhibidores de proteasas que pudieran favorecer la aparición de urticaria crónica. Así se han estudiado posibles déficits de alfa-1-antitripsina, alfa-1-antiquimotripsina, alfa-2-macroglobulina, antitrombina III, inhibidor del C1 o alfa-2-antiplasmina.

En general estos estudios han demostrado muy infrecuentemente algún déficit en estos inhibidores de proteasas, aunque se han encontrado niveles significativamente bajos de alfa-1-antitripsina y de actividad antitripsina total en enfermos con urticaria a frigore; en enfermos con angioedema adquirido, se ha detectado disminución en la actividad de alfa-1-antitripsina, antiquimotripsina y antikalicreína.

En la figura 5, vemos de forma esquematizada como se conjugan todos estos factores que hemos revisado en la patogénesis de la urticaria crónica.

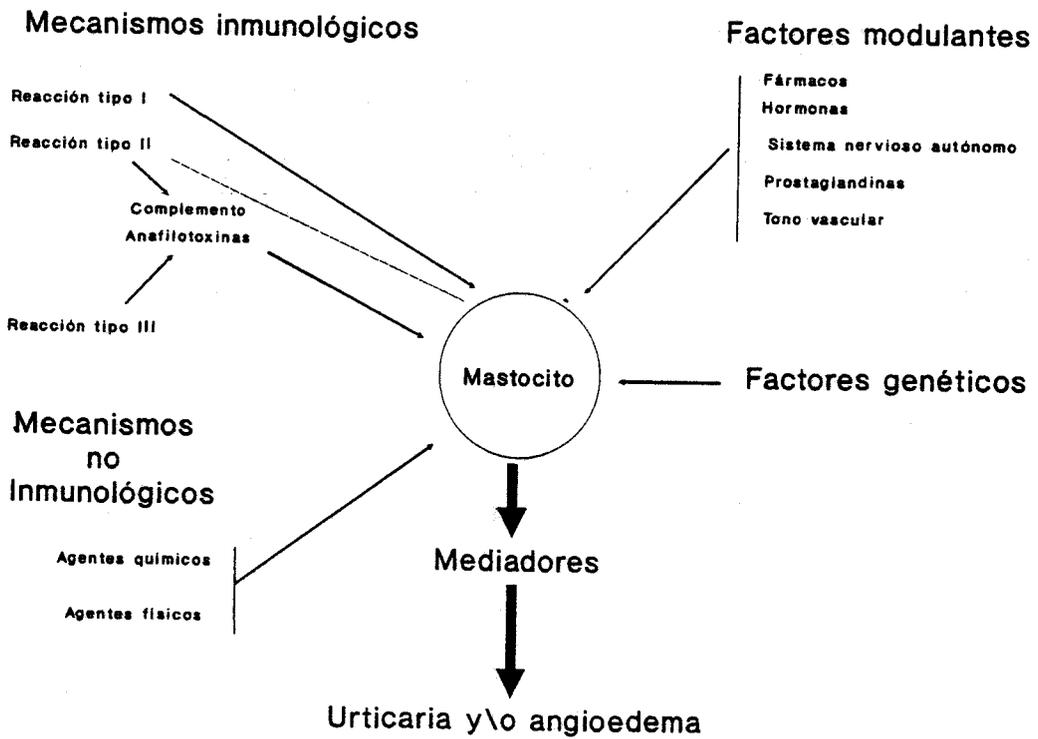


FIGURA 5: Factores patogénicos en la urticaria.

B. REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS.**1. DEFINICION (33,34).**

Por desgracia, el término "alergia" se utiliza en muchos casos de forma coloquial para describir el efecto desagradable que sobre una persona produce la exposición a algo que en la mayoría de la gente no es perjudicial. Incluso en la literatura médica, se utiliza el término para describir toda clase de reacciones adversas de muy distinto mecanismo.

Muchas de estas reacciones no son claramente del tipo de " respuesta alterada causada por elergenos " que describiera Von Pirquet y no son debidas a mecanismos inmunológicos.

En el caso de las reacciones producidas por alimentos existe una confusión similar existiendo la tendencia de llamar reacción " alérgica " a fenómenos de etiología y patogenia muy diferentes. Es por ello que preferimos usar de forma genérica el término " reacción adversa " para describir cualquier tipo de reacción anómala a un alimento o aditivo alimentario (35).

Creemos conveniente incluir aquí, con vistas a establecer un lenguaje común respecto a las reacciones a alimentos, la definición de una serie de términos tal y como propuso la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica en 1984, tomado de Anderson y Metcalfe (36,37).

a.- Reacción adversa a alimentos:

Es un término general que puede ser aplicado a una respuesta clínica anormal atribuida a la exposición a un alimento o aditivo alimentario.

b.- Alergia o hipersensibilidad alimentaria:

Es la reacción de mecanismo inmunológico resultante tras la ingesta de un alimento o aditivo alimentario; ocurre solo en algunos pacientes y puede aparecer con cantidades mínimas de la sustancia ingerida, no relacionándose con otros efectos fisiológicos del alimento o aditivo en cuestión. Es un término que se ha aplicado de forma incorrecta a cualquier tipo de reacción adversa.

c.- Anafilaxia alimentaria:

Es una reacción alérgica o de hipersensibilidad a alimentos o aditivos alimentarios que está mediada por anticuerpos tipo IgE y en la que está envuelta la liberación de mediadores.

d.- Intolerancia alimentaria:

Es un término general que describe una respuesta fisiológica anormal a un alimento o aditivo alimentario que no está producida por mecanismo inmunológico y que incluye reacciones idiosincrásicas, tóxicas, metabólicas y farmacológicas.

e.- Toxicidad alimentaria:

Implica un efecto adverso causado por la acción directa de un alimento o aditivo alimentario sin participación de un mecanismo inmune. Puede estar producido por liberación no inmunológica de mediadores, liberación de toxinas contenidas en el alimento o liberación de microorganismos o parásitos contaminantes.

Cuando la clínica de la reacción producida recuerda la anafiláctica, recibe el nombre de reacción anafilactoide.

f.- Idiosincrasia a alimentos:

Es una respuesta cualitativamente anormal a un alimento o aditivo, que difiere de sus efectos fisiológicos o farmacológicos, y que recuerda a las reacciones de hipersensibilidad, aunque no existe un mecanismo inmunológico.

Incluye las reacciones que aparecen en individuos genéticamente predispuestos; cuando la reacción recuerda a la anafiláctica, también puede llamarse reacción anafilactoide.

g.- Reacción anafilactoide alimentaria:

Es una reacción similar a la anafiláctica producida por un alimento o aditivo, presumiblemente por una liberación no inmunológica de mediadores por un mecanismo tóxico o de idiosincrasia.

h.- Reacción farmacológica alimentaria:

Es la producida por un alimento o aditivo como resultado del efecto farmacológico de algún componente o derivado químico.

i.- Reacción metabólica alimentaria:

Es la reacción adversa provocada por un alimento o aditivo como resultado del efecto de la sustancia sobre el metabolismo del receptor.

Una vez establecida la definición oficialmente aceptada para una serie de términos de uso común, y que con frecuencia se emplen de forma incorrecta, podemos pasar a analizar la clasificación de las reacciones adversas a alimentos.

2. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS.

Podemos dividir las reacciones adversas a alimentos en dos grupos: reacciones de hipersensibilidad o alergia a alimentos (las mediadas por mecanismo inunológico), y reacciones de intolerancia a alimentos o aditivos (de mecanismo no inmunológico) (37,38,40).

a.- Reacciones de hipersensibilidad o alergia a alimentos:

* Reacciones generalizadas.

(1).- Anafilaxis.

* Reacciones cutáneas.

(1).- Urticaria/Angioedema.

(2).- Dermatitis atópica.

(3).- Dermatitis herpetiforme.

* Reacciones respiratorias.

(1).- Rinoconjuntivitis.

(2).- Asma.

(3).- Síndrome de Heiner.

* Reacciones gastrointestinales.

(1).- Vómitos y diarrea.

(2).- Gastroenteritis eosinofílica.

(3).- Enteropatía pierde proteínas.

(4).- Enfermedad celíaca.

(5).- Otras.

* Reacciones neurológicas.

(1).- Migraña.

La anafilaxia es una reacción mediada inmunológicamente, aguda, ocasionalmente fatal que envuelve muchos órganos y sistemas; se puede presentar con náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea, disnea, sibilancias, cianosis, dolor torácico, urticaria, angioedema, hipotensión y shock (40,41).

La urticaria aguda y angioedema se ha relacionado con frecuencia con la ingesta de varios alimentos aunque la urticaria crónica se ha relacionado más raramente con verdaderas reacciones de hipersensibilidad a alimentos (14).

En la dermatitis atópica también se ha implicado en ocasiones la hipersensibilidad a alimentos, que llega para algunos autores a suponer hasta el 59% de los casos (42).

La dermatitis herpetiforme se ha asociado con sensibilidad al gluten en algunos pacientes.

Síntomas rinoconjuntivales y asma se demostró también en provocaciones controladas con alimentos.

El Síndrome de Heiner consiste en enfermedad pulmonar recurrente o crónica con, rinitis, hemorragia digestiva y anemia ferropénica; es secundaria a la ingesta de leche.

Provocaciones a doble ciego con alimentos han demostrado con frecuencia reacciones de hipersensibilidad inmediata consistentes en nauseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Otros síndromes gastrointestinales que se cree están mediados por mecanismo inmunológico incluyen la gastroenteritis eosinofílica, enteropatía pierde proteínas, enfermedad celíaca, etc (43,44).

Recientes estudios a doble ciego sugieren que la migraña puede, en ocasiones, estar producida por hipersensibilidad a alimentos, aunque aún no se pueden sacar conclusiones definitivas a este respecto (39,45).

b.- Reacciones de intolerancia a alimentos.

Constituyen una serie de entidades producidas por mecanismo muy diverso, de naturaleza no inmunológica, que obliga a un diagnóstico diferencial en ocasiones difícil con cuadros de verdadera hipersensibilidad a alimentos.

*** Aditivos y contaminantes.**

(1).- Aditivos:

Pueden producir reacciones adversas a alimentos habitualmente de mecanismo no inmunológico. Por ser éste el objeto del presente trabajo, lo analizaremos condetalle más adelante.



(2).- Toxinas:

Varias toxinas producidas por bacterias, hongos y algas se han asociado con síntomas gastrointestinales severos y, en ocasiones con síntomas neurológicos.

Toxinas bacterianas como las producidas por *Clostridium botulinum* pueden provocar cefalea, náuseas, diplopia y parálisis. La endotoxina del *Estafilococo aureus* puede ocasionar vómitos y diarrea.

Distintas micotoxinas o aflotoxinas, como la del *Aspergillus flavus*, pueden provocar náuseas, vómitos y diarrea.

Las toxinas asociadas con distintos pescados y mariscos pueden provocar trastornos que pueden confundirse con hipersensibilidad al pescado; así la intoxicación por saxitoxinas de mariscos o la intoxicación escombroidea provocada por la histamina presente en diversos pescados, que pueden provocar náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, enrojecimiento facial, cefalea, urticaria, etc. Contaminantes bacterianos como *Proteus morgagni* y *Klebsiella pneumoniae* pueden ser los productores de la histamina presente en estos pescados.

Por último, la intoxicación por ciguatera que se produce por consumo de pescado de roca que se ha alimentado con algas que contienen ciertas toxinas.

(3).- Organismos infecciosos:

Diversas bacterias como *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Campylobacter*, etc., pueden producir síntomas inicialmente sugestivos de hipersensibilidad a alimentos.

También parásitos como *Giardia lamblia* y *Trichinella spiralis*, pueden provocar cuadros de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Por último, virus como el de la hepatitis pueden provocar situaciones que pueden plantear ocasionalmente el diagnóstico diferencial con problemas de hipersensibilidad alimentaria.

(4).- Partículas de insectos.

(5).- Antígenos de hongos:

Pueden provocar entidades como el asma de los trabajadores del queso. También pueden estar implicados en algunos casos de urticaria crónica (46).

(6).- Contaminantes accidentales:

Raramente pueden encontrarse en frutas y vegetales contaminantes como metales pesados u otras partículas que pueden provocar síntomas gastrointestinales o neurológicos. Por último, personas sensibles a antibióticos como la penicilina, pueden tener reacciones si ingieren carne contaminada con los mismos.

* Enfermedades gastrointestinales (43).

Una variedad de desórdenes gastrointestinales pueden provocar síntomas sugestivos de hipersensibilidad a alimentos:

(1).- Anomalías estructurales:

Como una hernia hiatal con reflujo gastroesofágico, estenosis pilóricas o fistulas traqueoesofágicas pueden provocar vómitos postprandiales e infiltrados pulmonares intermitentes secundarios a aspiración.

(2).- Deficiencias enzimáticas:

Principalmente déficits de disacaridasas, pueden ocasionar dolor abdominal y diarrea tras la ingesta de alimentos con los carbohidratos específicos. Pueden ser primarios o congénitos, o secundarios a procesos adquiridos como gastroenteritis (47,48).

Otros déficits enzimáticos como la galactosemia o la fenilcetonuria pueden cursar también con trastornos digestivos falsamente etiquetados de alergia alimentaria.

(3).- Neoplasias intestinales:

Como el linfosarcoma intestinal en niños, o adenocarcinomas en adultos, pueden provocar cuadros obstructivos parciales que provoquen dolor abdominal, vómitos o diarrea confundibles con cuadros de hipersensibilidad alimentaria.

(4).- Otros procesos:

Como ulcus péptico, colecistopatías, insuficiencia pancreática, etc., pueden provocar cuadros digestivos que, al exacerbarse habitualmente tras tomar ciertos alimentos, pueden etiquetarse erróneamente de alergia alimentaria.

* Agentes farmacológicos endógenos.

Una gran variedad de alimentos contienen aminas vasoactivas y otros agentes farmacológicos capaces de inducir síntomas gastrointestinales o neurológicos.

Quizás el agente farmacológico más consumido sea la cafeína, que se encuentra en café, te, colas y algunos zumos y que puede provocar nerviosismo, cefalea, irritabilidad, insomnio, taquicardia, náuseas, dolor abdominal y diarrea. La teobromina que se encuentra en te y chocolate, puede provocar síntomas parecidos.

La histamina puede encontrarse en una gran variedad de alimentos como quesos, vinos, conservas, espinacas, tomates, sardinas, anchoas y, como comentamos antes en pescados mal conservados.

En otros casos lo que existe es una capacidad histaminoliberadora como ocurre con huevos, mariscos, fresas, tomate, chocolate, etc.

El etanol, aparte de un efecto vasodilatador, tiene también acción histaminoliberadora directa.

Todos estos productos, a través de la acción de la histamina, pueden provocar síntomas de tipo anafilactoide.

La tiramina está presente en quesos, vinos, frutas, cervezas, etc., y puede provocar cefalea, náuseas, vómitos y otros síntomas, siendo el efecto mayor si el enfermo toma fármacos IMAO como antidepresivos o isoniacida.

En algunos frutos y vegetales se ha detectado triptamina y serotonina, que pueden provocar hipertensión, cefalea y náuseas.

La feniletilamina encontrada en chocolate, quesos y vino tinto, puede provocar cefalea en algunos individuos.

Varios alcaloides alucinógenos se pueden encontrar en algunas verduras y pueden provocar náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia y, ocasionalmente, depresión respiratoria y cardiovascular (37,39).

* Reacciones psicológicas.

Diversos alimentos pueden afectar el comportamiento actuando sobre los niveles de neurotransmisores del sistema nervioso central, o bien por efecto psicofarmacológico directo (p.ej. cafeína o feniletilamina). Se ha postulado incluso un efecto sobre el comportamiento a través de un mecanismo inmunológico, aunque esto no se ha confirmado.

Así, se ha implicado a ciertos alimentos en la aparición o empeoramiento de trastornos psicológicos como el síndrome del niño hiperactivo, esquizofrenia, depresión, neurosis, conversión, ansiedad, hipocondría, síndrome tensión-fatiga, etc (49,50).

* Otros.

Se ha querido implicar, por último, a factores alimentarios en el desarrollo de ciertas alteraciones endocrinológicas y enfermedades reumáticas. Así se ha relacionado al nitrito de sodio en el reumatismo palindrómico; a la concaavalina de la alfalfa con el lupus y a ciertos alimentos con exacerbaciones de artritis reumatoide (51).

3. DIAGNOSTICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS (37,38,52).

Se basa en los siguientes elementos:

a.- Historia clínica.

Debe ser concienzuda, diseñando las preguntas de modo que permitan eliminar alternativas diagnósticas y que seleccionen en lo posible los antígenos alimentarios u otras sustancias.

La descripción de la reacción incluiría los síntomas, su comienzo en relación con el consumo de sustancias, métodos de preparación de alimentos, cantidades ingeridas, presencia de medicamentos concomitantes, frecuencia de las reacciones y efectividad del tratamiento realizado.

b.- Diario dietético.

Cuando no se ha llegado a establecer una relación clara entre un alimento concreto y la reacción, se emplea este tipo de diario que aporta una información detallada y coherente aunque generalmente tiene un escaso rendimiento diagnóstico.

c.- Dietas de eliminación provocación.

Se pueden emplear cuando la relación entre la ingesta de ciertos alimentos y los síntomas sigue sin estar clara. Se usan más bien en situaciones persistentes como en la urticaria crónica. En caso de resolución de los síntomas tienen además un efecto terapéutico.

Se pueden reintroducir alimentos tras la resolución de los síntomas a intervalos regulares, lo que confirmaría en caso de reaparición de la clínica el diagnóstico, pero sólo en caso de que la posible reacción no sea grave.

Tienen la desventaja de no poder emplearse en caso de reacciones poco frecuentes.

d.- Test cutáneos.

Habitualmente se utiliza el prick con extractos de alimentos o con el material sin diluir. Si el enfermo tiene IgE contra el antígeno se produce una reacción de pápula y eritema típica de una reacción tipo I, considerándose positiva cuando la pápula tiene un diámetro 3 mm. mayor que la del control negativo.

Tienen la desventaja de la aparición con frecuencia de falsos positivos y de no poder emplearse en casos de dermatografismo o enfermedades dérmicas.

No debe usarse la intradermorreacción por el riesgo de reacciones sistémicas y la aparición frecuente de reacciones inespecíficas de tipo irritativo.

c.- RAST y ELISA.

Junto con otros métodos que van encaminados a detectar *in vitro* la existencia de IgE específica en el suero del enfermo contra los antígenos estudiados.

Se puede usar para reforzar el diagnóstico, o bien si se considera que la realización de pruebas cutáneas tiene un riesgo en determinado paciente, o si existen enfermedades dermatológicas que impidan el uso de los test cutáneos.

Sin embargo son métodos más caros y menos sensibles que las pruebas cutáneas (53).

f.- Test de liberación de histamina.

Detecta la existencia de IgE específica en la superficie del basófilo mediante la monitorización de la histamina liberada cuando se pone en contacto con el antígeno.

Tiene una buena correlación con los test cutáneos aunque es caro, complejo, y no aporta grandes ventajas en el uso rutinario (54).

g.- Test de provocación oral.

Si la relación entre el alimento específico y los síntomas sigue sin estar clara, se puede emplear la exposición al alimento por vía oral para diagnosticar la intolerancia alimentaria.

No es necesario su uso si con los métodos anteriores se ha llegado al diagnóstico. Además hay que tener en cuenta los posibles riesgos de este tipo de pruebas por lo que sólo debe realizarse bajo vigilancia médica y debe evitarse en caso de sospecha de una posible reacción grave.

La exposición al alimento puede realizarse de forma "abierta" en la que tanto el observador como el paciente conocen lo que se administra, en forma de "simple ciego" en la que el enfermo desconoce lo que se administra, o en forma de "doble ciego" en que ni el paciente ni el observador saben lo que se administra.

Los resultados los valoran de acuerdo con una escala el paciente y el observador. El método "doble ciego" sólo es imprescindible si la exposición positiva requiere una valoración subjetiva por parte del paciente.

Durante la exposición el paciente seguirá una dieta limitada con alimentos de los que se sepa que no producen síntomas. La cantidad de sustancia que se administre dependerá del grado de sensibilidad esperado.

Se debe mantener al paciente bajo observación durante más tiempo del que señala la historia como plazo entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas. Si no se reproducen los síntomas con una primera dosis de prueba se repite la exposición con dosis mayores hasta que la cantidad ingerida sobrepase la que consta en la historia.

En los métodos ciegos se puede administrar el alimento sospechoso enmascarado con otros alimentos, dentro de un cápsula opaca de gelatina o introduciéndolo por sonda nasogástrica.

El encontrar una respuesta positiva no implica la existencia de un mecanismo inmunológico. Una respuesta negativa, por otra parte, no excluye la existencia de sensibilidad a ese alimento pues puede existir una relación desconocida entre el alimento sospechoso y los períodos de abstinencia de dicho alimento antes de la exposición, o la presencia de otros alimentos en las comidas que contenían el alimento sospechoso que puedan facilitar o inhibir su digestión y absorción (55,56,57,58).

h.- Técnicas controvertidas.

Como el test de citotoxicidad, el test de provocación sublingual o el test de provocación subcutáneo. No están suficientemente contrastadas por lo que su uso debería limitarse a estudios de investigación bien diseñados (37,38,59).

4. HISTORIA NATURAL DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS.

Los estudios de Bock realizados en niños (60) indican que las reacciones adversas a alimentos tienen una historia natural cambiante, con una tendencia a que la gravedad y frecuencia de los síntomas disminuya o desaparezca cuando el niño crece. Por ello debe intentarse una reintroducción periódica y cuidadosa de los alimentos para confirmar si continua existiendo intolerancia a los mismos.

C. ADITIVOS EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA.

1. ADITIVOS.

a.- Definición.

Según decreto del B.O.E. de 11 de Marzo de 1975 se define a los aditivos alimentarios como " Toda sustancia que, sin constituir por sí misma un alimento ni poseer valor nutritivo, se agrega intencionadamente a los alimentos y bebidas en cantidades mínimas con abjeto de modificar su caracteres organolépticos o facilitar o mejorar su proceso de elaboración y/o conservación " (61,62,63).

Son, por tanto, sustancias químicas que pueden tener un origen natural o haber sido obtenidas artificialmente que se añaden a los alimentos con el fin de retrasar o evitar su descomposición, mejorar su sabor, cambiar su color o reforzarlo, alterar su textura o mantener su calidad nutritiva (64,65).

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo publica unas listas con los aditivos presentes en cada producto alimenticio (66).

Pero no es sólo en el campo de la alimentación donde los aditivos tienen un papel fundamental, también en la industria farmacéutica donde se les denomina excipientes que se definen como " aquellas materias que, incluidas en las formas galénicas, se añaden a las sustancias medicinales o a sus asociaciones para servirles de vehículo, modificar sus



propiedades organolépticas o determinadas propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad" (67,68).

El hecho de que la ley no obligue a incluir en la información sobre el medicamento la lista de excipientes que contiene, dificulta la identificación de posibles reacciones adversas a los mismos, por lo que son deseables listas de especialidades farmacéuticas en las que se especifiquen los aditivos que contengan (69,70).

b.- Historia.

Desde el principio de los tiempos, el hombre se ha visto en la necesidad de modificar sus alimentos para hacerlos más agradables al consumo o bien para facilitar su conservación.

A medida que la civilización avanza, esta necesidad ha ido propiciando el desarrollo de técnicas que actualmente se han hecho imprescindibles y sin las cuales no sería posible la industria alimentaria tal y como la entendemos hoy.

Durante siglos los métodos de conservación de alimentos fueron empíricos: salado, secado, ahumado, salmuera o su combinación.

Ya 3.000 años a.c. los mesopotamios conservaban las carnes cocidas y el pescado en vasijas llenas de aceite de sésamo.

Desde 1.600 años a.c. se conoce el empleo de la sal en Babilonia y Judea. Los antiguos egipcios fueron los primeros en utilizar colorantes como el azafrán.

En la Grecia clásica se empleaba el anhídrido sulfuroso para fumigar las casas y se utilizaban los sulfitos para conservar el vino, práctica que a través de los romanos ha llegado hasta nuestros días (62).

En el s. XVIII, Lavoisier estudio los fenómenos de transformación de alimentos bajo los efectos de la temperatura, presión atmosférica, humedad, luz y aire. En el s. XIX la bacteriología explica la acción de los microorganismos sobre los alimentos y es a partir de entonces cuando empiezan a utilizarse aditivos de forma científica como fenoles, benzoatos o el ac. ascórbico (71). Posteriormente se introdujeron los antioxidantes y emulsificantes.

Hasta el siglo pasado solo se conocían colorantes naturales como el azafrán cochinilla, rojo remolacha o carotenos. En 1.826 se descubre el primer colorante artificial, la anilina, entre los productos de descomposición del índigo (62), y en 1.856 se sintetiza la mauvina (72). Actualmente se conocen más de 10.000 colorantes de los cuales el 90% son de origen sintético (73).

Hoy en día, los aditivos constituyen un elemento imprescindible en el desarrollo de la industria alimentaria.

c.- Clasificación de los aditivos (62,71,74,75).

La clasificación de los aditivos es la siguiente:

- * Colorantes.
- * Conservantes.
- * Antioxidantes y sinérgicos.
- * Estabilizantes, emulgentes, espesantes y gelificantes.
- * Antiapelmazantes.
- * Aromatizantes, potenciadores del sabor y edulcorantes.
- * Reguladores del pH: acidulantes, alcalinizantes y neutralizantes.

- * Colorantes.

Proporcionan, refuerzan o vivifican el color de los alimentos. Se usan para mejorar su presentación y sugerir la identificación de sabores. Su empleo, desde el punto de vista tecnológico, es inútil y su objeto es simplemente el de proporcionar un aspecto agradable a la vista. Se pueden dividir en tres grandes grupos:

(1).- Naturales; p. ej.:

Curcumina (E-100)	Riboflavina (E-101)
Caramelo (E-150)	Carotenoides (E-160)
Xantofilas (E-161)	Betanina (E-162)
Antocianos (E-163)	Carbón vegetal (E-153)
Clorofilas (E-140, E-141)	Ac. carmínico (E-120)

(2).- Minerales; p. ej.:

Carbonato cálcico (E-170)	Plata (E-174)
Bióxido de titanio (E-171)	Oro (E-175)
Oxido e hidróx. de Fe (E-172)	Pigmento rubí (E-180)
Tierra sombra quemada (E-181)	Aluminio (E-173)

Su empleo está más limitado utilizándose principalmete como colorantes de superficie en confitería pastelería, bebidas, lácteos, chacinas y salazones.

(2).- Artificiales o de síntesis; p. ej.:

Tartracina (E-102)	Azul V (E-131)
Amarillo quinoleína (E-104)	Indigotina (E-132)
Azo rubina (E-122)	Ac. verde brillante (E-142)
Amaranto (E-123)	Negro brillante (E-151)
Rojo cochinilla (E-124)	Amarillo naranja (E-110)
Eritrosina (E-127)	

Su empleo está muy extendido siendo los más significativos los del grupo de los azoicos que llevan en su molécula dos átomos de nitrógeno doblemente ligados que reúnen varios grupos aromáticos.

* Conservantes.

Son aditivos que inhiben el crecimiento de microorganismos, incluso en algunos casos los destruyen. Se utilizan para proteger a los alimentos de alteraciones biológicas como fermentación, enmohecimiento y putrefacción. Se dividen en dos grupos:

(1).- *Minerales:*

- La sal común que se emplea para casi todo tipo de alimentos.

- *Nitratos:*

Nitrito potásico (E-249)

Nitrato sódico (E-251)

Nitrito sódico (E-250)

Nitrito potásico (E-252)

Se utilizan sobre todo en productos de charcutería y salazones. Tienen un efecto inhibitor del *Clostridium botulinum* por lo que influyen sobre el color impidiendo el oscurecimiento de los alimentos.

- Sulfitos: p. ej.:

Anhidrido sulfuroso (E-220) Sulfito sódico (E-221)
Sulfito ácido de Na (E-222) Metabisulfito de Na (E-223)
Metabisulfito de K (E-224) Sulfito cálcico (E-225)

Se utilizan en vinos, cervezas, zumos de frutas, conservas vegetales y en la industria farmacéutica.

(2).- Orgánicos:

- Ac. grasos saturados y derivados:

Ac. fórmico y formiatos

Ac. acético (E-260) y acetatos

Ac. propiónico (E-280) y propionatos

Se utilizan como anticontaminantes en superficies de carnes, conservas de aves, salsas preparadas, panadería, pastelería y conservación de frutas y legumbres.

- Acido sórbico (E-200) y sorbatos:

Son ac. grasos poliinsaturados y son muy eficaces como fungostáticos. Se utilizan en margarinas, quesos, vinagre, frutos secos, zumos de frutas y cereales cocidos.

- *Acido benzoico (E-210) y benzoatos:*

Inhiben el crecimiento de la mayor parte de bacterias y levaduras. Se usan en preparados de pescado, zumos de fruta, mermeladas, bebidas carbonatadas y en la industria farmacéutica.

* Antioxidantes:

Impiden o retrasan los fenómenos de oxidación química y se añaden a los alimentos para proteger a ciertos constituyentes como los lípidos o vitaminas de la oxidación a que están expuestos por efecto del oxígeno, la luz o trazas de metales. Los hay de dos tipos:

(1).- Naturales; p. ej.:

Ac. ascórbico (E-300) y derivados Tocoferoles (E-306)

Se encuentran en conservas, salsas, bebidas y productos de dietética.

(2).- Sintéticos; p. ej.:

Butilhidroxianisol (E-320) Butilhidroxitolueno (E-321)

Se utilizan en grasas, aceites y purés de patatas.

* Estabilizantes, emulgentes, espesantes y gelificantes.

Constituyen un grupo de sustancias diversas cuya finalidad es proporcionar a los alimentos su aspecto y consistencia adecuados.

(1).- Emulgentes y estabilizantes:

Como las lecitinas que se utilizan en mayonesas y salsas. Los ésteres de sacarosa, sucroésteres, mono y diglicéridos simples que se utilizan en mayonesas, chocolate, polvos de cacao, pastelería, etc. Los fosfatos y polifosfatos se emplean en chacinas.

(2).- Espesantes y gelificantes:

Entre ellos están los alginatos, ágar-ágar y otros muchos que se utilizan sobre todo en confitería y pastelería.

* Antiapelmazantes.

Como los fosfatos que se utilizan en la sal de mesa.

* Aromatizantes, potenciadores del sabor y edulcorantes.

(1).- Aromatizantes.

Proporcionan olor y sabor, se añaden cuando en el proceso tecnológico el alimento pierde estas cualidades o cuando son productos que carecen de ellas. Se utilizan en platos cocinados, verduras, chacinas, salazones, helados, pastelería, confitería, bebidas azucaradas y aperitivos.

(2).- Potenciadores del sabor.

No poseen por sí mismos sabor, pero potencian el de los alimentos a los que se añaden. Se utilizan en productos deshidratados, congelados, etc.

El más usado es el glutamato sódico (E-621) que se agrega a caldos, salsas, etc; es muy usado en la cocina oriental teniendo además gran importancia como productor de patología (síndrome del restaurante chino).

(3).- Edulcorantes.

Aportan a los alimentos un sabor dulce similar al de la sacarosa. Se utilizan para reforzar o sustituir a los azúcares naturales. Los más importantes son los ciclamatos y las sacarinas.

* Reguladores del pH.

Pueden ser acidulantes, alcalinizantes o neutralizantes. Los más importantes son los ácidos acético, láctico, cítrico, tartárico, carbónico, etc. y los lactatos, acetatos, citratos, fosfatos, carbonatos, fumaratos, etc.

2. PATOLOGIA RELACIONADA CON LOS ADITIVOS.

Podríamos dividir la patología que pueden producir los aditivos en el hombre en dos grandes grupos.

Por una parte la relacionada con los efectos tóxicos del aditivo, es decir, lesiones específicas de uno o más órganos que están en relación directa con la cantidad de sustancia ingerida y para la cual ha de existir una sobredosificación o un efecto acumulativo condicionado a las características y velocidad de metabolización del aditivo y/o a una lesión preexistente en los órganos de metabolización y excrección (hígado y riñón principalmente).

Por otra parte tenemos un gran grupo de entidades patológicas que se producen no por una sobredosificación del aditivo, sino por una predisposición individual que provoca que un individuo, aún en contacto con cantidades no tóxicas del aditivo, puede presentar reacciones de mecanismo y características muy diversas que en principio podríamos englobar como reacciones de intolerancia o hipersensibilidad; estas últimas son las que tienen interés desde el punto de vista alergológico.

a.- *Toxicología de los aditivos (62,75,76,77).*

El estudio de la toxicología de los aditivos se remonta al siglo XIX; p. ej. en 1.873 se prohibió en Francia el empleo de la fucsina para colorear vinos.

Desde 1.956 el Comité Mixto de la F.A.O y la O.M.S. de Expertos en Aditivos Alimentarios se reúne anualmente elaborando las normas que regulan el empleo de los aditivos y los métodos de ensayo toxicológico a que deben someterse.

La toxicología de los aditivos se puede dividir en:

* Toxicidad aguda.

Son los efectos perjudiciales que se producen tras la administración de una dosis única. Para cuantificarla se define el concepto de Dosis Letal 50 (DL 50) que es la cantidad de sustancia que a dosis única, por vía oral o parenteral es capaz de producir la muerte en el 50% de los animales tratados en un plazo de 15 días.

* Toxicidad subaguda.

Sería la producida por el consumo de dosis fijas y repetidas de la sustancia por vía oral y otra vía durante un período entre 15 días y 3 meses.

* Toxicidad crónica.

Se estudia administrando el aditivo durante toda la vida del animal de experimentación tratando de establecer los siguientes parámetros:

- Mortalidad.
- Efectos sobre el crecimiento y aumento ponderal.
- Efectos sobre la fecundidad y posibles efectos teratógenos.
- Modificaciones de constantes clínicas y metabólicas.
- Neurotoxicidad.
- Carcinogenicidad.

Cuando un aditivo ha superado todos estos estudios y se considera apto para el consumo humano, se fija la Dosis Diaria Maxima Aceptable (DDMA) que en términos generales es la décima parte de la que se ha demostrado no produce efectos de toxicidad crónica.

* Comentarios sobre aspectos tóxicos de algunos aditivos.

Algunos estudios consideran al amaranto como carcinógeno y embriotóxico por lo que está prohibido en Estados Unidos, la URSS y Francia.

El BHT y BHA están sometidos actualmente a estudios de carcinogénesis y teratogenicidad pues parece que podrían producir papilomas gástricos y anoftalmía.

Los nitritos y nitratos pueden producir linfomas y lesiones en otros órganos en ratas.

Los ciclamatos y sacarinas, en estudios practicados en los 70, parecía que podrían ser cancerígenos; estudios posteriores han demostrado la seguridad del ciclamato, quedando pendiente de aclarar la posible carcinogenicidad de la sacarina.

b.- Reacciones de intolerancia a aditivos.

* Asma bronquial.

Diversos aditivos han sido relacionados con el desencadenamiento de crisis de broncoespasmo (78,79); haremos un repaso de los más importantes y su mecanismo de acción.

(1).- Sulfitos.

Ya en el año 79 de nuestra era Plinio el Joven describe la muerte de su tío, producida por una crisis de broncoespasmo durante la erupción del Vesubio, presumiblemente inducida por el SO₂ que constituye hasta el 20% del total de los gases de una erupción volcánica.

En 1.976 Prenner y Stevens fueron los primeros en publicar una reacción anafiláctica en un enfermo tras la ingesta de sulfitos (81).

En 1.977 Freedman publica un trabajo de asma inducido por SO₂, tartrazina y benzoatos (81). En 1.981 Simon y Stevens describen que la ingesta de sulfitos puede provocar broncoespasmo en asmáticos (82). Desde entonces han sido múltiples los trabajos publicados describiendo crisis de asma inducida por sulfitos (83,84,85).

La incidencia de intolerancia a sulfitos en asmáticos varía de unos autores a otros; para Hosen (86) y Freedman (81) es de un 10%, para Simon (87) de un 8.2% y para Buckley (88) de un 4.6%. Hernández García presenta en 1.987 un trabajo en el que encuentra un 7.6% de incidencia de intolerancia a sulfitos en un grupo de asmáticos intrínsecos corticodependientes (89).

El comienzo del cuadro clínico suele ser extremadamente rápido, entre 2 y 15 minutos, y el broncoespasmo puede acompañarse de enrojecimiento bruco, principalmente de cara, cuello y parte superior de tórax, prurito, urticaria y/o angioedema, prurito e hipotensión.

Se debe sospechar la posible participación de sulfitos en el cuadro clínico en el caso de presentarse los síntomas descritos tras tomar alimentos ricos en sulfitos como comidas en restaurantes, marisco, vino, cerveza, ensaladas, salchichas, frutas, escabeches, etc (90).

Hay que tener en cuenta además que muchos fármacos contienen sulfitos como conservantes p. ej. ampollas de adrenalina, soluciones de broncodilatadores y teofilinas, anestésicos locales, ampollas de corticoides, etc (87,91,92,93).

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en la realización de pruebas de provocación oral de las que existen varios protocolos (94,95) que en general incluyen provocación con placebo, iniciándose la administración del sulfito en cápsulas y, si no se produce reacción, continuándose en solución (la incidencia de positividad es mayor cuando se administra en solución).

En cuanto al mecanismo patogénico no se conoce con exactitud aunque se han propuesto diversas posibilidades (87,96,97,98).

En principio, la rápida aparición de los síntomas sugeriría un mecanismo mediado por IgE, pero sólo en unos pocos casos este mecanismo ha quedado demostrado a través de la realización de test cutáneos, pk, determinaciones de IgE específica y TLH (80,99,93,100); en estos casos aislados se supone que la molécula de sulfito actuaría como un hapteno (82).

Algunos autores como Sprengler y Meggs sugieren que los sulfitos podrían estimular de forma inespecífica la liberación de mediadores de los mastocitos (101,102).

Actualmente se acepta generalmente que la inmensa mayoría de las reacciones a sulfitos en asmáticos se debe a la inhalación del SO₂ (98); cuando los sulfitos se presentan en solución generan SO₂, esto se facilita en medio ácido y a temperaturas altas, circunstancias que se presentan cuando el sulfito se encuentra en la boca y el estómago (103).

Este SO₂ liberado estimularía receptores del esófago y vías aéreas superiores iniciando un reflejo colinérgico que provocaría el broncoespasmo. Por ello los enfermos son más sensibles a los sulfitos inhalados o en solución que en cápsulas, aunque en este último caso también se puede iniciar el reflejo si el SO₂ es eructado e inhalado.

Esto sin embargo no explica porqué sólo un pequeño porcentaje de asmáticos son sensibles a sulfitos y porqué aparece broncoespasmo en enfermos sin reflujo gastroesofágico. Tampoco explica las reacciones observadas con sulfitos por vía parenteral.

Un tercer posible mecanismo implica el déficit de la enzima sulfitooxidasa que en condiciones normales inactiva los sulfitos convirtiéndolos en sulfatos. Hay enfermos con déficits absolutos de esta enzima que habitualmente se asocia con múltiples anormalidades en el desarrollo, pero podrían existir déficits parciales, que en condiciones normales sería suficiente para metabolizar la producción endógena de sulfitos, pero que ante una exposición aumentada por vía oral, inhalatoria o parenteral, provocaría, al no metabolizarse todo el sulfito, un broncoespasmo inducido por mecanismo desconocido. De hecho, la vitamina B₁₂ que actúa como catalizador en la oxidación de sulfitos, se ha mostrado eficaz en la prevención de las reacciones cuando se administra previamente a la exposición (104,105,106,107).



(2).- Tartracina.

En 1.958 Speers establece que la tartracina provoca asma en niños (108), aunque no es hasta 1.968 cuando Samter y Beers demuestran claramente la producción de broncoespasmo inducido por tartracina en asmáticos sensibles a aspirina (109).

Diversos estudios posteriores han corroborado la capacidad de la tartracina de producir crisis de broncoespasmo en ciertos enfermos (81,87,110,).

Los estudios de incidencia son muy variables oscilando entre un 0 y un 31% de la población de asmáticos. Estas diferencias se deben a una gran variabilidad en los protocolos de estudio.

Parece que la incidencia es mayor en el grupo de enfermos sensibles a aspirina llegando hasta un 50% en algunas series (78,111,112,113,114). Nuestro grupo ha encontrado una incidencia de broncoespasmo inducido por tartracina del 6.25% de los asmáticos sin encontrar diferencias entre si eran o no sensibles a aspirina (115). El grupo de Basomba tampoco encontró una incidencia especialmente elevada en el grupo de asmáticos sensibles a aspirina (116).

Las grandes diferencias entre las series se deberían a los distintos protocolos utilizados aunque también pueden reflejar el hecho de que las provocaciones con tartracina sean poco reproducibles y que, en

muchos casos, positividads encontradas podrían deberse a las misma labilidad clínica de los pacientes.

En cuanto a los mecanismos implicados, hay que señalar que la tartracina es un colorante azoico de naturaleza pirazolónica que, tras administrarse vía oral, sufre una reducción en el intestino formando ácido sulfanílico y un derivado pirazolónico que se absorbe (117,118).

Esta similitud estructural y la aparente existencia de reacciones cruzadas con asmáticos sensibles a AINE, (111,112,113,116,119,120,121,122,123,) ha llevado a estudiar los efectos de la tartracina sobre distintos mediadores. La demostración de la inhibición en la producción de PG-E (broncodilatadora) por la aspirina en asmáticos sensibles (29,124,125), ha impulsado estudios sobre la acción de la tartracina sobre la síntesis de prostaglandinas, aunque no ha podido demostrarse hasta el momento ningún efecto sobre este sistema (126).

Al saberse que las plaquetas de asmáticos sensibles a aspirina eran más sensibles a la agregación inducida por colágeno tras la exposición a aspirina, se postuló que la tartracina podría tener un efecto similar, pero los estudios al efecto son asimismo discordantes (126,127).

Nuestro grupo ha estudiado los efectos de la tartracina en asmáticos sensibles sobre los niveles de kalicreína e histamina no habiendo encontrado modificaciones (128,129).

Por otra parte los estudios dirigidos a intentar demostrar un mecanismo de tipo IgE en estos enfermos, tampoco han tenido éxito (130).

(3).- Benzoato sódico.

Freedman en 1977 encontró que de 272 asmáticos, había 30 (11%) que presentaban exacerbaciones tras tomar bebidas de naranja y de ellos 4 (1.47%) tenían un test de provocación bronquial positivo con benzoato sódico (81).

Genton en 1985 encuentra entre 7 asmáticos 1 con test de provocación positivo con benzoato sódico (131) y Rosenhall informa que de 33 asmáticos sensibles a aspirina, el 39% eran también sensibles a benzoato sódico (58).

En estos enfermos el broncoespasmo, al igual que con la tartracina, aparece a los 20-30 minutos de la ingesta y el mecanismo implicado no se conoce, aunque por la similitud estructural con la tartracina se sospecha que sea similar al de esta (79,114).

(4).- Glutamato sódico.

Se ha visto implicado también en crisis de broncoespasmo en asmáticos así como los síndromes de los resaurantes y más en concreto en el síndrome del restaurante chino.

Este síndrome se presenta hasta en el 15-20% de la población general, aparece a los 10-20 minutos tras la ingesta y consiste en sensación de prurito, tirantez, sudoración, cefalea, enrojecimiento, parestesias y dolor torácico pudiendo evolucionar durante 2-3 horas.

Parece que puede existir una predisposición familiar y en su patogenia se implica la acción como neurotransmisor del glutamato sódico que tiene efectos similares a los de la acetil colina.

En otros enfermos y de forma mucho más infrecuente, aparece broncoespasmo asociado o no a los síntomas anteriores y que parece que está mediado por un efecto colinérgico en sujetos con una hiperreactividad bronquial previa (132,133,134,135,136,137,138).

(5).- Otros.

De forma mucho más infrecuente se ha implicado a otros aditivos en la producción de broncoespasmo, por ejemplo nitritos, otros colorantes azoicos (58,79,114), BHT y BHA (139), parabenos (87,140), etc.

* Rinitis.

La producción de rinitis tras la ingesta de aditivos ha sido mucho menos estudiada que la del asma y casi siempre en enfermos que presentaban ambas entidades asociadas.

Sin embargo, algunos estudios en enfermos sólo con rinitis vasomotora apunta hasta un 14% de casos que empeoran tras la provocación con aditivos, principalmente tartracina, benzoato sódico y sulfitos (79,122,141).

* Urticaria y angioedema.

Desde 1.959 en que Lockey describió el primer caso de urticaria provocada por tartracina (118), han sido muchos los estudios indicando el papel de diversos aditivos alimentarios en la urticaria y el angioedema (96,111,122,131,137,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156).

Para establecer que los brotes están en relación con la ingesta de aditivos, es necesario demostrar que los síntomas desaparecen o al menos mejoran con una dieta de eliminación, y que aparecen tras una provocación controlada con placebo.

Autores	Año	N	Porcentaje		
			Asintomáticos	Mejor	Igual
Michaelsson&Juhlin	1973	16	81	6	13
Thune&Granholt	1975	100	12	50	38
Ros et al.	1976	75	24	57	19
Warin&Smith	1976	38		75	25
Doeglas	1977	18		67	33
Kaaber	1978	23	44	30	26
August	1979	22	45	23	32
Meynadler et al.	1979	98	80	12	8
Lindemayer&Schmidt	1979	90	20	55	25
Gibson&Clancy	1980	65	75	15	10
Valverde et al.	1980	258	62	22	16
WÜthricht&Fabro	1981	51	31	57	12
Kirchof et al.	1982	41	44	29	27
Verschave at al.	1983	67		73	37

TABLA I: Mejoría con dieta libre de colorantes y benzoatos.

Los efectos de una dieta libre de colorantes y conservantes han sido estudiados por diversos autores (157,158,159,160,161,162,163) en la tabla I, que está tomada de Juhlin (72), vemos los resultados de algunos estudios al respecto.

El porcentaje de enfermos en los que desaparece la urticaria varía considerablemente entre los distintos autores debido a la diferencia de tiempo durante el que mantienen la observación. Una clara mejoría con la dieta se ha observado entre un 62 y un 92% de los pacientes. A veces se observa que tras unos meses de hacer la dieta, ésta puede relajarse gradualmente.

Para valorar los efectos beneficiosos de la dieta hay que tener además en cuenta la duración esperada de los síntomas si no se hubiera hecho, de forma que mientras más tiempo haya tenido síntomas el enfermo, más valorable es la mejoría encontrada.

Los test de provocación con aditivos se deben de realizar en pacientes asintomáticos y sin tratamiento antihistamínico. En la tabla II, también tomada de Juhlin (72), se aprecian los resultados de distintos autores tras este tipo de estudios.

La gran variabilidad en los resultados obtenidos puede ser achacable a que tanto la selección de enfermos como la metodología empleada varía considerablemente (72,122,131,141,143,149,150,151,152,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174).

% tests positivos

Autores	Año	n	Tartr.	Otros col.	Annato	Benzoatos	BHT/BHA
Samter&Beers	1968	40	8	-	-	-	-
Michaelsson&Juhlin	1973	62	36	20	-	44	-
Thune&Granholt	1975	100	21	14	-	10	14
Doeglas	1976	23	30	-	-	23	-
Settipane et al.	1976	38	8	-	-	-	-
Warin&Smith	1976	108	13	-	-	18	-
Fujita et al.	1978	67	-	-	-	23	-
Neuman et al.	1978	30	23	-	-	-	-
Kaaber	1978	65	6	6	8	8	-
Mikkelaen et al.	1978	61	11	13	28	-	-
Meynadler et al.	1979	24	46	-	-	25	-
August	1979	86	23	-	-	22	-
Lindemayer&Schmidt	1979	90	19	16	-	29	-
Wütrich&Häckl	1980	81	21	-	-	18	-
Gibson&Clancy	1980	76	26	-	-	34	-
Juhlin	1981	330		18	11	11	16
Wütrich&Fabro	1981	308	6	-	-	6	-
Kirchof et al.	1982	100	15	10	-	8	-
Merck&Goerz	1983	25	24	-	-	-	-
Hannukeela	1983	137	1	-	-	4	-
Doeglas	1983	271	10	-	-	11	-
Ortolani et al.	1984	75	13	-	-	21	10
Simon	1984	25	0	-	-	-	-

Tabla II: Provocación con aditivos en urticaria crónica

Distintos autores han indicado la existencia de asociaciones entre la sensibilidad a tartracina y a la aspirina aunque también con resultados muy dispares (72,112,123,149,158,164, 167,171).

En cuanto a otros medios de diagnóstico *in vitro*, no hay trabajos suficientes realizados, aunque habría que destacar un estudio de Valverde en 1.980 donde realiza TTL en enfermos con urticaria crónica y encuentra un 27% de positivos con tartracina, un 26% con ac. hidroxibenzoico y un 33% con aas; tras la supresión de los mismos de la dieta, el cuadro remitió en un 61.8% y mejoró en un 22% de los enfermos (175).

La patogenia de este tipo de reacciones no se conoce con exactitud. Weck en 1.986 propone los siguientes posibles mecanismos (176):

- Reacciones mediadas por IgE ó IgG específicas.
- Liberación de anafilotoxinas.
- Inhibición de la vía de la ciclooxigenasa con aumento en los niveles de leucotrienos y descenso en los de prostaglandinas.
- Activación de plaquetas con liberación de serotonina.
- Aumento en la reactividad de mastocitos y basófilos.
- Activación de la vía alternativa del complemento.
- Activación de los granulocitos por inmunocomplejos.
- Activación de linfocitos T con producción de linfokinas e interferón que modulen la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos.

En 1.976, Prenner y Stevens describieron el primer caso de urticaria y angioedema por sulfitos y encontraron test cutáneos por prick e intradermorreacción positivos a sulfitos, lo cual apunta a un mecanismo mediado por IgE (80). Por otra parte Weliky demostró la existencia de IgE e IgD específica contra tartracina (177,178).

Sin embargo, los estudios en los que se implica un mecanismo de este tipo son excepcionales y en la inmensa mayoría de los casos no se ha podido demostrar la existencia de IgE específica contra aditivos como responsable del cuadro clínico (87,117,130,165,166).

La similitud estructural entre la aspirina y los benzoatos así como la producción de un metabolito de tipo pirazolónico de la tartracina a nivel intestinal, así como el hecho de que tanto la tartracina como las pirazolonas son inhibidores de la ciclooxigenasa (29,109,124), ha sugerido la posibilidad de que éste fuera el mecanismo de actuación de los aditivos, la interferencia sobre la síntesis de prostaglandinas.

Esta posibilidad se vió inicialmente reforzada por trabajos como el de Cesarini en 1.978; posteriormente, sin embargo los estudios de Gerber en 1.978 (126) no demostraron un efecto de la tartracina ni de su metabolito pirazolónico sobre la vía de la ciclooxigenasa ni la producción de tromboxano A₂.

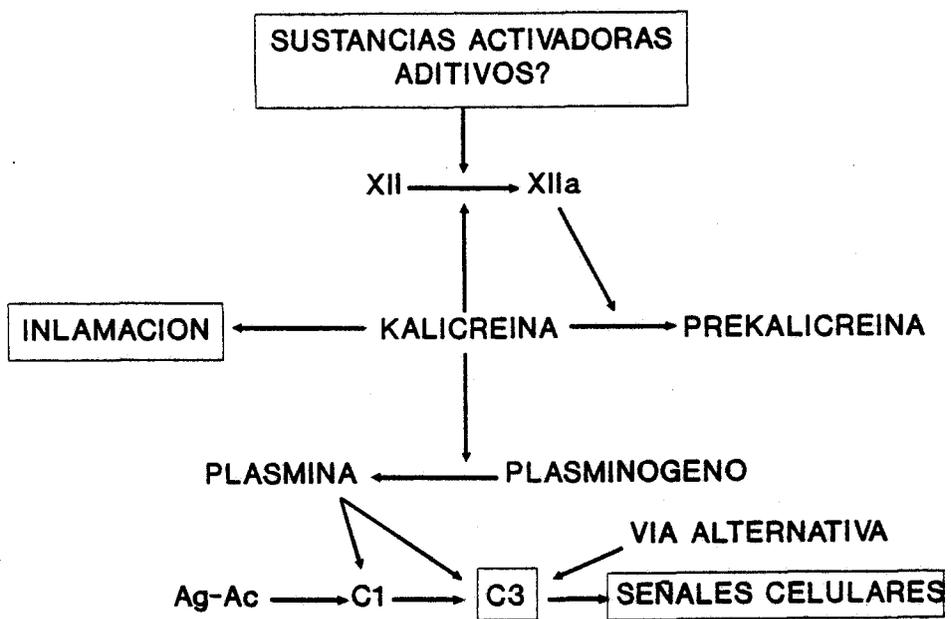


FIGURA 6: Hipotética forma de actuación de los aditivos.

Berrens en 1.985, en la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85 de la Sociedad Catalana de Alergología e Inmunología Clínica, propone que, puesto que los últimos estudios sobre la patogenia de la urticaria apuntan a la activación no inmunológica de los sistemas de la coagulación-kallicreína-complemento, y que compuestos de bajo peso molecular podrían activar este sistema, podría ser éste el mecanismo de actuación de los aditivos en estos enfermos (30). En la Figura 6 vemos en esquema como podría ser esta hipótesis.

* Urticaria por contacto.

Diversos aditivos como los benzoatos, sorbatos, alginatos, etc., pueden producir urticaria por contacto cuando se aplican sobre la piel (179,180,181).

La mayoría de los casos aparecen en manipuladores de alimentos siendo las localizaciones más frecuentes en manos y cara. En los casos no ocupacionales suelen aparecer en la región peribucal (182).

* Púrpura.

Se han descrito varios casos de púrpura no trombocitopénica por tartracina confirmados mediante provocación (183). Los estudios de Gallagher en 1.980 que demuestran un descenso en la agregación plaquetaria inducida por colágeno provocado tanto por la tartracina como por su metabolito el ac. sulfanílico, podrían explicar la patogenia de estos casos (127).

También se han descrito varios casos provocados por benzoatos (141,183,184,185).

* Dermatitis de contacto alérgica.

Los parabenos, muy usados en la industria cosmética, pueden provocar ocasionalmente dermatitis de contacto en trabajadores que los manipulen.

También el ac. sórbico, empleado en panadería y en ciertos cosméticos, pueden provocarla (186).

Con la tartracina se ha descrito el caso de un enfermo que presentaba dermatitis provocada por una camisa amarilla confirmándose la responsabilidad del aditivo con un patch test positivo al mismo (187).

Los sulfitos asimismo también pueden provocar dermatitis de contacto. En nuestro Servicio hemos estudiado un enfermo que trabajaba manipulando productos cárnicos para hamburguesas, pinchitos, etc., que presentaba lesiones eczematosas en manos en relación con su trabajo. Se realizó patch test con metabisulfito potásico que fue positivo, y el cuadro desapareció evitando el contacto con sulfitos.

Otros aditivos que pueden producir dermatitis de contacto son el BHA, BHT, popilenglicol, aldehído cinámico, así como otros aromatizantes usados en perfumería (141,188,189,190,191).

* Dermatitis irritativa primaria.

Algunos aditivos pueden producir dermatitis por un mecanismo irritativo, no inmunológico, especialmente en panaderías. Se han descrito con emulsificantes, ac. láctico, bicarbonato potásico, bromuro e iodato de potasio y sulfito y acetato de sodio (188).

* Fotodermatitis.

Se han descrito en relación con ciclamatos (190,192).

* Eritema fijo y erupciones bullosas y liquenoides.

Se han observado con la quinina (190,193,194).

* Hiperkinesia.

La hiperkinesia es un cuadro que aparece en niños y consiste en un aumento en la actividad física con descenso en la capacidad de atención. Su prevalencia se estima en un 3.15% de la población infantil.

Puede ser provocada por muchos factores: daño cerebral por traumatismos, virasis, factores sociales y dietéticos.

En 1.973, Feingold postuló que diversos aditivos podrían provocar hiperkinesia, posteriormente varios estudios han venido unos a reforzar y otros a refutar esta hipótesis, aunque parece que es posible que en ciertos casos estos aditivos tengan realmete un papel en esta patología (141,195).

El mecanismo no se conoce aunque parece deberse a un efecto farmacológico; la demostración de propiedades neurotransmisoras de algunos aditivos como el glutamato sódico podría explicar este proceso (138,196,197,198,199).

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En una primera parte, nuestro objetivo se centró en intentar determinar la importancia de la intolerancia a diversos aditivos como posible desencadenante de un número variable de los brotes en enfermos con urticaria crónica o urticaria aguda recidivante etiquetados como idiopáticas.

Esto puede ser útil para evaluar la conveniencia de incluir test de provocación con aditivos dentro del estudio habitual de este tipo de enfermos.

Todo ello inducido por la gran disparidad en los resultados obtenidos en los diferentes estudios sobre incidencia de reacciones de intolerancia a aditivos, así como la ausencia en nuestro medio de trabajos con muestras amplias en cuanto al número de enfermos y de aditivos empleados.

Tenemos que aclarar que nuestro interés se centró no tanto en determinar la incidencia global de intolerancia a los aditivos más frecuentes, ya que en muchos casos existe una relación causa-efecto clara y que no supone un problema diagnóstico, sino más bien en la posible participación de diversos aditivos como desencadenante de un número más o menos importante de los brotes de enfermos que sufren urticaria crónica o urticaria aguda recidivante, en los que en principio y por la anamnesis no se relacionan la mayoría de los brotes con algún aditivo concreto.

El número tan grande de aditivos presente en ciertos alimentos, la presencia de un mismo aditivo en alimentos de naturaleza muy distinta, así como el poder encontrar distintos aditivos en un mismo tipo de alimento según el proceso de elaboración y comercialización a que haya sido sometido, nos hacía pensar que pudiera ser frecuente el hecho de que el enfermo no consiga relacionar sus brotes con un factor de tipo dietético.

También intentamos objetivar la posible existencia de reacciones cruzadas entre tartracina y a.a.s., que ha sido descrita por algunos autores.

En una segunda parte intentamos aproximarnos al mecanismo patogénico de este tipo de reacciones, para ello tratamos de ver posibles modificaciones en una serie de mediadores inespecíficos de la respuesta inmunoinflamatoria tras la provocación con aditivos tanto en enfermos sensibles como en controles.

Este tipo de estudios pensamos que puede ser útil para el diseño de modelos in vitro que puedan utilizarse en un futuro para el diagnóstico.

Weck propuso en 1.986 las siguientes posibilidades en cuanto a la patogenia de estas reacciones (176):

- Reacciones mediadas por IgE ó IgG específicas.
- Liberación de anafilotoxinas.
- Inhibición de la vía de la ciclooxigenasa con aumento en los niveles de leucotrienos y descenso en los de prostaglandinas.
- Activación de plaquetas con liberación de serotonina.
- Aumento de la reactividad de mastocitos y basófilos.
- Activación de la vía alternativa del complemento.
- Activación de granulocitos por inmunocomplejos.
- Activación de linfocitos T con producción de linfokinas e interferón que modulen la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos.

Por otra parte, Berrens propuso en 1985 (30) que compuestos de bajo peso molecular (p.ej. los aditivos alimentarios) podrían activar de forma no inmunológica el sistema coagulación-kallicreína-complemento, demostrado como uno de los factores patogénicos fundamentales en la urticaria.

Por tanto nos planteamos el estudio de posibles modificaciones en los niveles de prekallicreína, C3, C4, Factor B, PG-E2, PG-F2 α , LC-B4 y Tx-B2 en este tipo de enfermos tras la provocación con aditivos.

Además estudiamos las modificaciones en los niveles de histamina como principal mediador de la mayoría de los síntomas clínicos de la urticaria.

VII. MATERIAL Y METODOS.

A. TEST DE PROVOCACION.**1. PACIENTES.**

Seleccionamos 200 enfermos que habían sido diagnosticados previamente de urticaria crónica o urticaria aguda recidivante etiquetados como idiopáticas tras el protocolo de estudio habitual. Todos ellos se revisaron para confirmar el diagnóstico y obtener su consentimiento para la realización del estudio.

Deshechamos expresamente los casos en los que la anamnesis mostraba una relación clara de la mayoría de los brotes con algún alimento.

Se excluyeron enfermos que llevasen más de un año asintomático con o sin tratamiento y se hizo incapié en antecedentes de tipo respiratorio descartándose los que presentasen historia de asma bronquial.

Tras esta selección y una vez descontadas los enfermos que no completaron el test de provocación, nos quedamos con 51 enfermos que completaron el estudio.

El rango de edad oscilaba entre 9 y 71 años con una media de 30.7 y había 32 mujeres (62.7%) y 19 hombres (37.3%).

2. ADITIVOS.

Los aditivos empleados se obtuvieron a través de las siguientes entidades:

Villamarin S.A.

Rojo cochinilla.

Amarillo naranja.

Eritrosina.

Metabisulfito potásico.

Comercial Guinama.

Tartracina.

Centro Cooperativo Farmacéutico.

Benzoato sódico.

Ac. acetil salicílico.

Butilhidroxitolueno.

Butilhidroxianisol.

Salicilato sódico.

Ac. sórbico.

Glutamato sódico.

Nitrito sódico.

Lactosa.

Los aditivos se administraban en cápsulas de gelatina opacificadas con óxido de titanio que fueron elaboradas en el Departamento de Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

3. METODOLOGIA.

Se les suspendió a los enfermos cualquier tipo de medicación desde 72 horas antes de empezar el test y desde las 48 horas previas se les sometió a una dieta libre de aditivos, salicilatos y tiramina que mantuvieron durante todo el test.

Cada aditivo se administró en un día distinto siguiendo el sistema del simple ciego, a dosis crecientes con intervalos de una hora comenzando a las 9 de la mañana con el enfermo en ayunas. Se intercalaban periódicamente días en los que solo se administraba, como placebo, cápsulas conteniendo lactosa.

La batería a que se sometió a los enfermos fue la siguiente:

DIA	ADITIVO	DOSIS (mgs.)
1	Lactosa	100, 100
2	Tartracina	0.1, 1, 5, 10, 20
3	Rojo cochinilla	0.1, 1, 10
4	Amarillo naranja	0.1, 1, 10
5	Eritrosina	1, 10
6	Lactosa	100, 100
7	Benzoato sódico	50, 100, 500
8	BHA	1, 10, 50
9	BHT	1, 10, 50
10	Lactosa	100, 100

11	Ac. sórbico	50, 100, 200
12	Glutamato sódico	100, 200
13	Nitrito sódico	100
14	Metabisulfito potásico	1, 5, 10, 50
15	Lactosa	100, 100
16	Salicilato sódico	100, 500
17	Ac. acetil salicílico	0.1, 1, 10, 100, 250, 500

Las dosis se marcaron de acuerdo con las cantidades presentes en la dieta de forma habitual de los distintos aditivos y teniendo en cuenta las dosis usadas y los resultados obtenidos en estudios previos.

El test no se iniciaba hasta que el enfermo no estuviese al menos 24 horas asintomático y si presentaba una reacción positiva no se continuaba con el aditivo siguiente hasta 72 tras la toma de la última medicación, si la precisó, y 24 horas después de encontrarse de nuevo asintomático.

La provocación se consideraba positiva si aparecían habones de urticaria o angioedema en las 4 horas siguientes tras la última dosis de aditivo. Si aparecía eritema o prurito la reacción se consideraba dudosa y se repetía la provocación en otro orden distinto.

Si en algún enfermo aparecía algún test positivo con el placebo, se repetía la batería entera.

B. ESTUDIO DE MEDIADORES.**1. PACIENTES.**

Se seleccionaron tres grupos de 10 enfermos cada uno. El grupo 1 lo formaban enfermos con urticaria crónica y con test de provocación con tartracina positivo (Tart.+); el grupo 2 eran enfermos con urticaria crónica no sensible a tartracina (Tart.-) y el grupo 3 lo formaban controles sanos (Control).

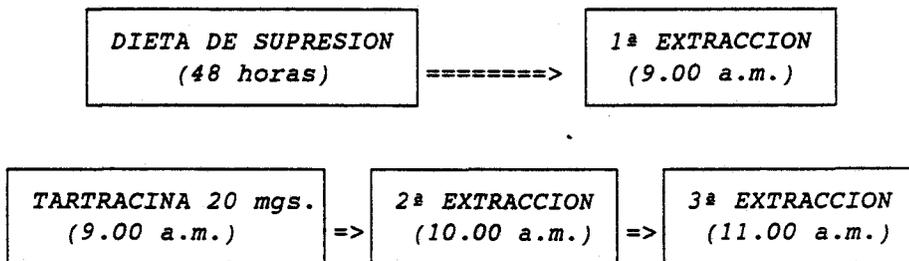
Las características en cuanto a edad y sexo de los tres grupos se muestra en la Tabla III. Se aseguró la homogeneidad entre los grupos aplicando respectivamente el método de la T de Student para muestras pequeñas para la edad, y el test exacto de Fioscher para el sexo.

TABLA III: Distribución de los tres grupos por edad y sexo

	Tart.+	Tart.-	Control
Sexo	V H 4 6	V H 4 6	V H 5 5
Edad	31 +/- 7	33 +/- 8	29 +/- 7

2. RECOGIDA DE MUESTRAS.

A todos los enfermos se les prohibió la toma de cualquier medicamento las 48 horas antes y se les practicó una primera extracción en ayunas a las 9 de la mañana. Inmediatamente se les administró una dosis única de 20 mgs. de tartracina y se repitió la extracción a los 60 y 120 minutos.



Cuando no se realizaban las determinaciones de forma inmediata, se fraccionaba el suero o plasma en alícuotas y se almacenaba congelado a -70° hasta el momento de la determinación.

3.- DETERMINACION DE MEDIADORES.

a.- C3, C4 y Factor B.

Se recoge la sangre en tubos de vidrio y se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 minutos. El suero se guarda en tubos de plástico a -70° hasta el momento de la determinación.

Las determinaciones se realizaron por inmunodifusión radial según técnica de Mancini (200) y con kits suministrados por Kallestad Laboratories Inc.

b.- Histamina.

Se determinó en sangre total de forma inmediata tras la extracción mediante RIA con kits de Biomérica. La lectura se realizó con contador de centelleo LKB Wallac 1219 Rackbeta (201).

c.- Prekalicreína.

Se recoge la sangre en tubos de silicona con citrato sódico 0.11 mol/l a razón de 1 parte por 9 de sangre, se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 minutos y el plasma se guarda en tubos de silicona a -70° hasta el momento de la determinación que se realiza mediante fluorimetría según técnica de Witt y Svendsen con kit Stachrom pk de Diagnostica Stago.

La lectura se realizó en un fotocolorímetro M100 de Boehringer Ingelheim Diagnostico (202,203).

d.- PG-E2, PG-F2 α , LC-B4 y Tx-B2

Se determinaron por RIA con kits de Advanced Magnetics Inc. La sangre se recoge en tubos de silicona con EDTA y se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 minutos, el plasma se guarda en tubos de silicona a -70 $^{\circ}$ hasta la determinación.

La lectura se realizó en un contador de centelleo LKB Wallac 1219 Rackbeta (204,205).

C. ANALISIS ESTADISTICO.

Para comparar edades entre distintos grupos se utilizó la T de Student para datos no apareados y muestras pequeñas.

Para comparaciones en cuanto a la distribución por sexos entre los grupos se realizó el Test exacto de Fischer. Este mismo test se utilizó para valorar la asociación entre resultados positivos a tartracina y a.a.s.

Las variaciones en el tiempo de cada parámetro dentro de un mismo grupo se analizaron mediante el test de Wilcoxon.

Para comparar los valores obtenidos en un mismo momento de la provocación entre los distintos grupos se utilizó la T de Student para muestras pequeñas.

VIII. RESULTADOS.

A. TEST DE PROVOCACION.

Como se muestra en la figura 7, en 34 enfermos el test de provocación fue negativo (67%) y en 17 se detectó positividad a al menos un aditivo (33%).

La edad media fue de 34 años con una desviación típica de 16.8 en el grupo de enfermos con test positivo, de 26.2 ± 16.1 en el grupo de enfermos con test negativos y de 30.7 ± 16.4 en el total de enfermos provocados (tabla IV y figura 8). Las diferencias en cuanto a edad entre estos grupos no fueron significativas (T de Student).

En cuanto a la distribución por sexos, fue de un 36% de varones y un 64% de mujeres en el grupo de enfermos con test positivos, de un 38.3% de varones y un 61.7% de mujeres en el grupo con test negativos, y de un 37.3% de varones y un 62.7 de mujeres en el total de enfermos provocados (tabla V y figura 9). Estas diferencias, tampoco fueron significativas (Test exacto de Fischer).

Estudiando la relación entre la existencia o no de positividad a algún aditivo y el período de tiempo que llevaba el enfermo asintomático antes de realizarse el test, observamos que la incidencia de test positivos fue de un 56.25% en los enfermos que llevaban menos de una semana asintomáticos, de un 44.4% en los enfermos que llevaban asintomáticos entre una semana y un mes, de un 16.7% entre los enfermos que llevaban asintomáticos entre uno y seis meses, y de un 14.3% en los enfermos que llevaban entre seis meses y un año sin presentar brotes

(tabla VI y figura 10).

La incidencia de positividades a los distintos aditivos fue la siguiente: tartracina 8 enfermos (15.7%), metabisulfito potásico 8 enfermos (15.7%), a.a.s. 7 enfermos (14.3%), glutamato sódico 6 enfermos (11.7%), amarillo naranja 6 enfermos (11.7%), eritrosina 4 enfermos (7.8%), BHA 4 enfermos (7.8%), BHT 3 enfermos (5.9%), ac. sórbico 3 enfermos (5.9%), salicilato sódico 3 enfermos (5.9%), benzoato sódico 2 enfermos (4%) y nitrito sódico 1 enfermo (2%); todo esto se representa en la tabla VII y figura 11.

En cuanto a la posible existencia de reacciones cruzadas entre tartracina y a.a.s., encontramos que el 50% de los enfermos sensibles a tartracina lo eran también al a.a.s., y que el 44% de los enfermos sensibles al a.a.s., presentaban asimismo test positivo con tartracina. Esta asociación resultó estadísticamente significativa con una seguridad del 99% tras aplicar el test exacto de Fischer (tabla VIII y figura 12).

FIGURA 7: INCIDENCIA
Total de e

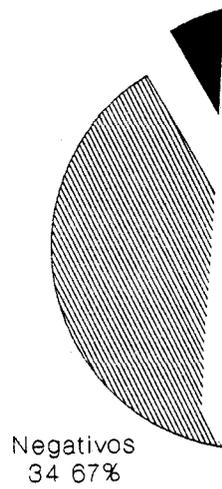


TABLA IV: Incidencia de tests positivos y edad.

	Media	D. típica
Positivos	34	16.8
Negativos	26.2	16.1
Total	30.7	16.4

FIGURA 8: Incidencia de tests positivos y edad.

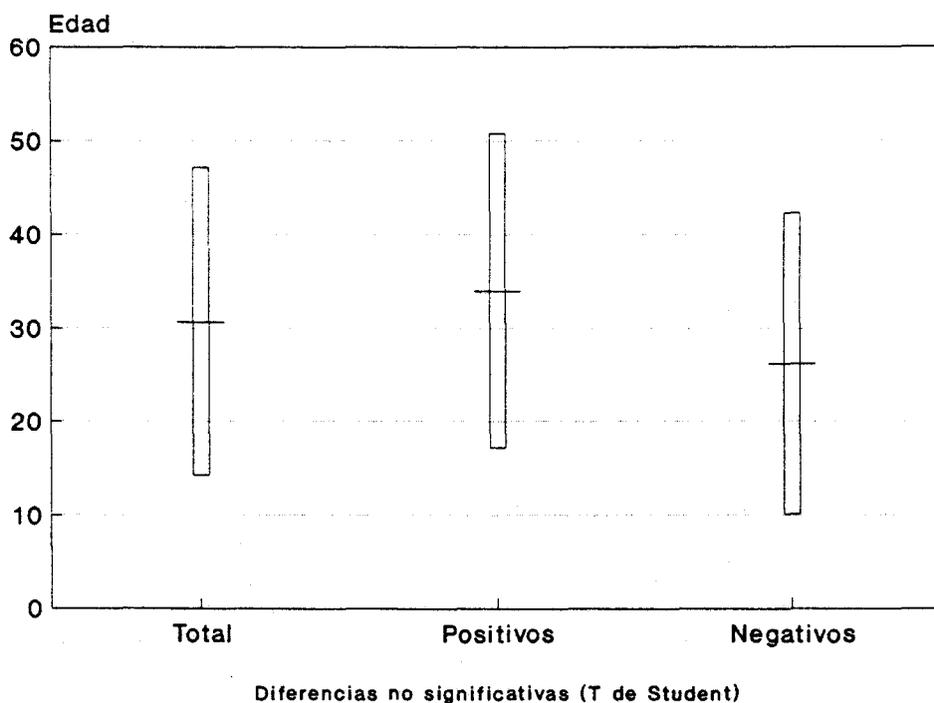
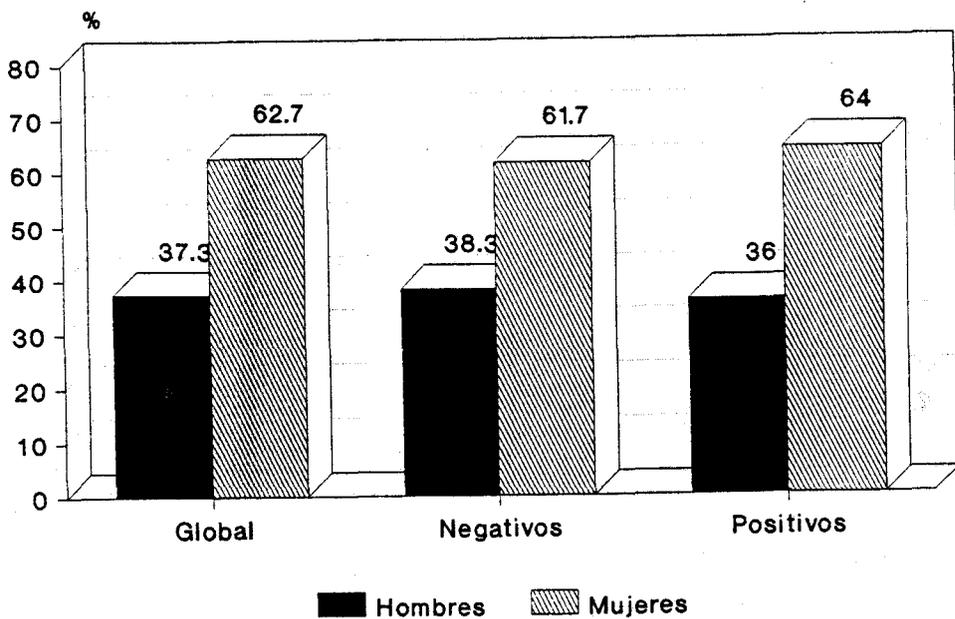


TABLA V: Incidencia de test positivos y sexo.

	Hombres		Mujeres		N
	n	%	n	%	
Global	19	37.3	32	62.7	51
Negativos	13	38.3	21	61.7	34
Positivos	6	36	11	64	17

FIGURA 9: Incidencia de tests positivos y sexo.



Diferencias no significativas (Test exacto de Fischer)

TABLA VI: RELACION ENTRE EL PERIODO ASINTOMATICO PREVIO Y LA INCIDENCIA DE TEST POSITIVOS

Tiempo asintomático	Positivos		Negativos		N
	n	%	n	%	
< 1 semana	9	56.25	7	43.25	16
1 semana-1 mes	4	44.4	5	55.6	9
1-6 meses	2	16.7	10	83.3	12
6 meses-1 año	2	14.3	12	85.7	14

FIGURA 10: Tiempo asintomático previo y positividades.

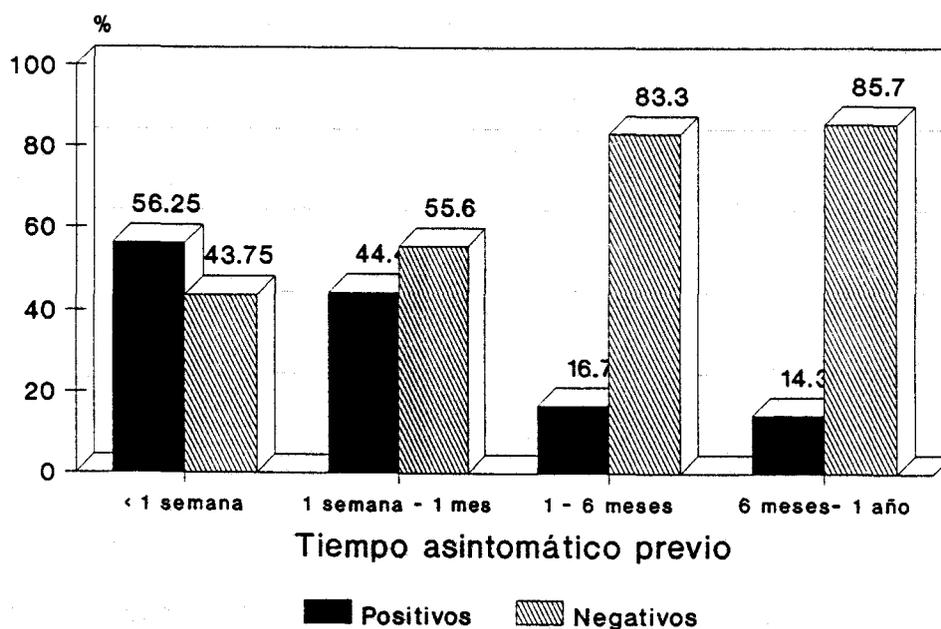
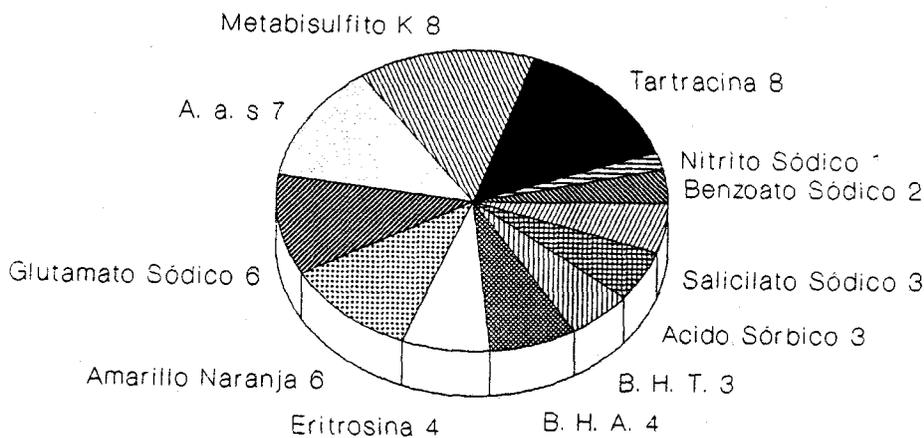


TABLA VII: Incidencia de positivities.

ADITIVO	N	%
Tartracina	8	15.7
Metabisulfito K	8	15.7
A. a. s.	7	14.3
Glutamato sódico	6	11.7
Amarillo naranja	6	11.7
Eritrosina	4	
B. H. A.	4	
B. H. T.	3	
Acido sórbico	3	
Salicilato sódico	3	
Benzoato sódico	2	
Nitrito sódico	1	

FIGURA 11: Incidencia de positivities.



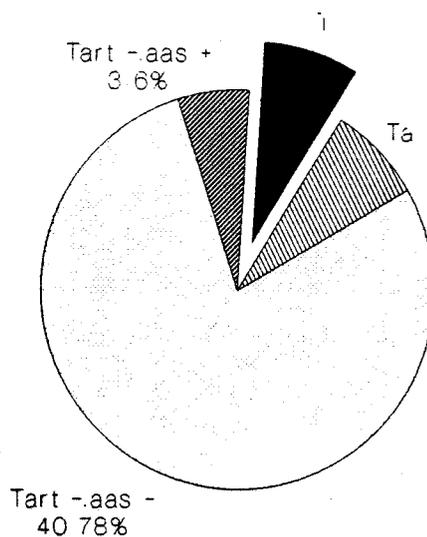
Los números representan el porcentaje de positivos sobre el total de enfermos (51)

TABLA VIII: Asociación tartracina/a.a.s.

	Tart. +	Tart. -	N
a.a.s. +	4	3	7
a.a.s. -	4	40	44
N	8	43	51

Asociación estadísticamente significativa.
 Seguridad del 99% (Test exacto de Fischer.)

FIGURA 12: Asociación +



B. ESTUDIO DE MEDIADORES.**1. HISTAMINA.**

En la tabla IX se muestran los niveles medios obtenidos con sus desviaciones típicas correspondientes en los tres grupos estudiados y en los distintos momentos con relación a la provocación.

En el grupo control encontramos unos valores basales de 100 ngr/ml. que disminuyen ligeramente a los 60 minutos (71.7 ngr/ml.) volviendo a aumentar también ligeramente a los 120 minutos (105.8 ngr/ml.); estas diferencias no son significativas una vez aplicado el test de Wilcoxon (figura 13).

En el grupo de enfermos no sensibles a tartracina, los valores basales fueron de 77.9 ngr/ml. descendiendo ligeramente y de forma no significativa a los 60 minutos (58.4 ngr/ml.) y aumentando a los 120 minutos hasta niveles de 99 ngr/ml., lo que constituye un ascenso discretamente significativo entre los 60 y 120 minutos con una $T < 0.5$ (figura 14).

En los enfermos sensibles a tartracina, los niveles basales fueron de 17.7 ngr/ml. para aumentar posteriormente a los 60 minutos de la provocación hasta 32.8 ngr/ml., lo cual es significativo con $T < 0.01$, y un nuevo aumento a los 120 minutos en que los valores son de 55.8 ngr/ml, que también es significativo con respecto a los valores basales con $T < 0.01$ y con respecto a los 60 minutos con $T < 0.5$ (figura 15).

Comparando los niveles encontrados en los distintos grupos en cada momento, vemos que los niveles basales en el grupo sensible a tartracina son significativamente más bajos que en el grupo control con $p < 0.01$ y que en el grupo de enfermos no sensibles a tartracina con $p < 0.5$; las diferencias entre los tres grupos a los 60 y 120 minutos no fueron significativas, aunque los niveles en el grupo sensible a tartracina fueron siempre inferiores a los de los otros grupos (figura 16).

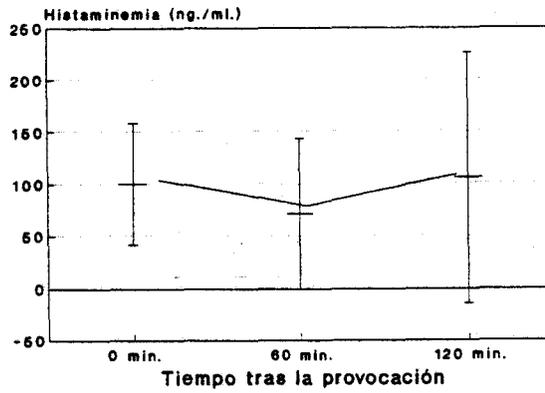


TABLA IX: Niveles de histamina (ng/ml.)

	0 min.	60 min.	120 min.
Control	100 +/- 58.2	71.7 +/- 71.7	105.8 +/- 120
Tart. -	77.9 +/- 36.7	68.4 +/- 41.6	99 +/- 101.5
Tart. +	17.7 +/- 11.8	32.8 +/- 30.9	55.8 +/- 38.6

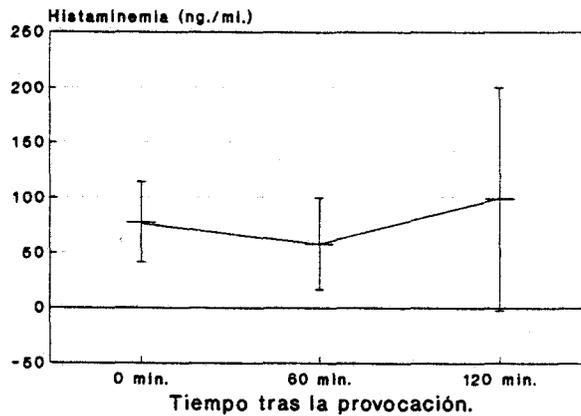
Los niveles basales de los enfermos Tart. + son significativamente más bajos que el grupo control ($p < 0.001$) y que en el grupo de urticaria Tart. - ($p < 0.05$)

FIGURA 13: Niveles de histaminemia en el grupo control.



Las diferencias no son significativas.

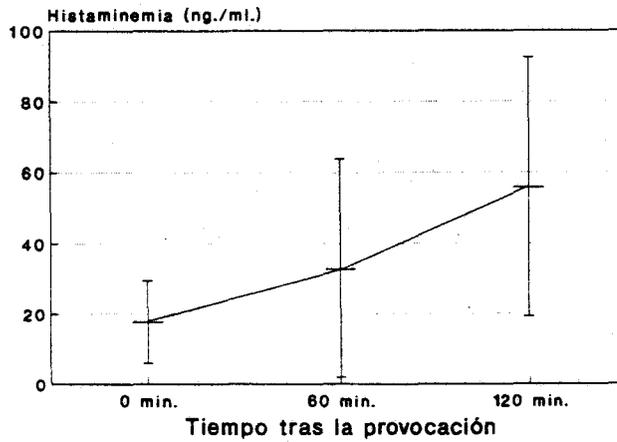
FIGURA 14: Niveles de histaminemia en el grupo Tart.-



Hay un aumento significativo entre 60 y 120 minutos.

(T de Wilcoxon < 0.5)

FIGURA 15: Niveles de histaminemia en el grupo Tart.+

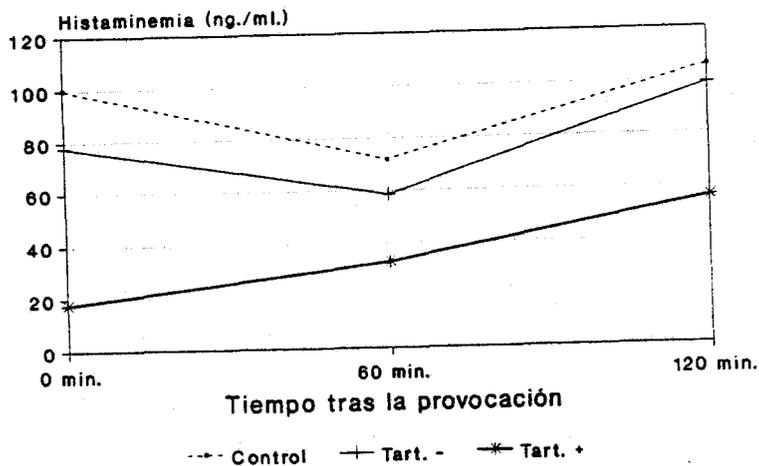


Aumento significativo entre 0 y 60 min. (T Wilcoxon < 0.01)

Id. entre 0 y 120 min. (T Wilcoxon < 0.01)

Id. entre 60 y 120 min. (T Wilcoxon < 0.5)

FIGURA 16: Niveles de histaminemia en los tres grupos.



2.C-3.

En la tabla X se muestran los niveles de C3 en los tres grupos en los distintos momentos estudiados.

En el grupo control, los niveles basales fueron de 62.9 mgs/100 ml. con un discretísimo ascenso no significativo a los 60 y 120 minutos de la provocación con tartracina con valores de 64 y 67 mgs/100 ml. respectivamente (figura 17).

En los enfermos no sensibles a tartracina los niveles basales fueron de 65.4 mgs/100 ml., de 61.8 mgs/100 ml. a los 60 minutos y de 65.7 mgs/100 ml. a los 120 minutos, lo cual tampoco supuso cambios significativos (figura 18).

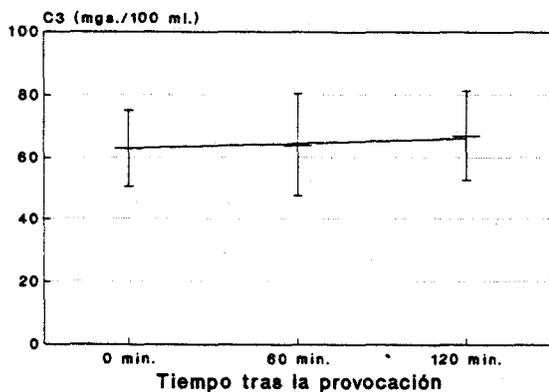
Sin embargo, en el grupo sensible a tartracina los valores basales, que fueron de 78 mgs/100 ml., experimentan un descenso, aunque no significativo, a los 60 minutos hasta 72.55 mgs/100 ml., y un descenso todavía mayor a los 120 minutos, en que los valores son de 67.8 mgs/100 ml., los cual si constituye una diferencia significativa con respecto a los valores basales con una $T < 0.5$ (figura 19).

Si comparamos los niveles obtenidos en cada momento en los tres grupos estudiados, vemos que las diferencias no fueron significativas (figura 20).

TABLA X: Niveles de C3 (mgs./100 ml.)

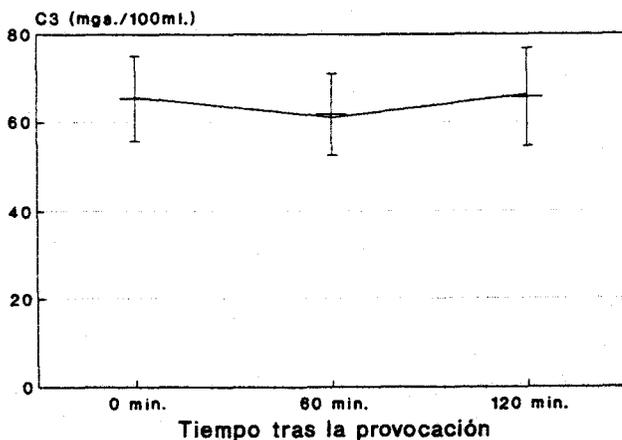
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	62.9+/-12.3	64+/-16.4	67+/-14.3
Tart.-	65.4+/-9.7	61.8+/-9.3	65.7+/-11.16
Tart.+	78+/-22.3	72.5+/-23.6	67.8+/-20.45

FIGURA 17: Niveles de C3 en el grupo control.



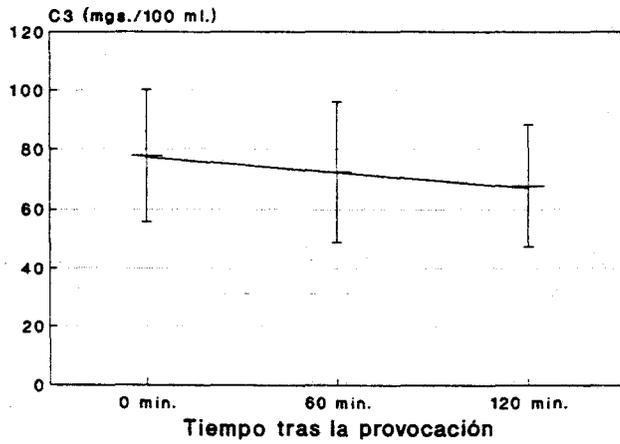
Diferencias no significativas.

FIGURA 18: Niveles de C3 en el grupo Tart.-



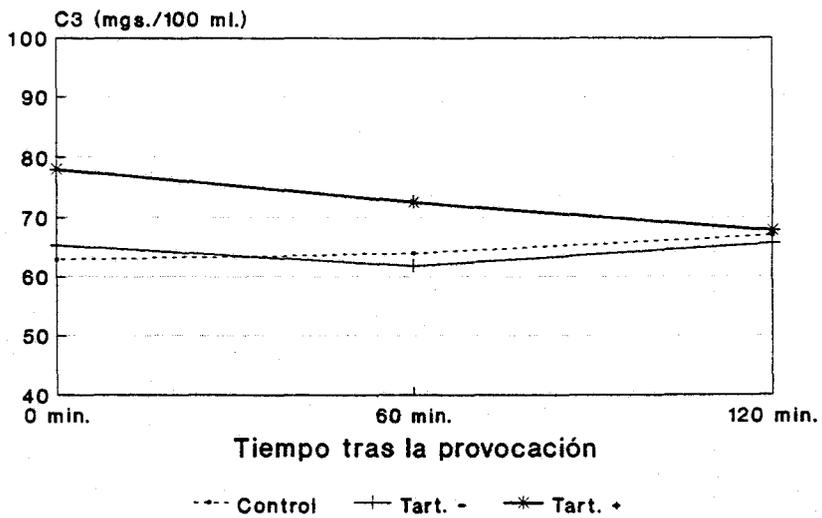
Diferencias no significativas

FIGURA 19: Niveles de C3 en el grupo Tart.+



Descenso significativo entre 0 y 120 min. (T Wilcoxon < 0.5)

FIGURA 20: Niveles de C3 en los tres grupos.



Sin diferencias entre los grupos en ninguno de los momentos.

3. C-4.

En la tabla XI se recogen los valores de C4 en los tres grupos y en los distintos momentos estudiados.

En el grupo control, los valores basales fueron de 25.1 mgs/100 ml., no modificándose prácticamente a los 60 minutos (26.2 mgs/100 ml.) ni a los 120 minutos (24.5 mgs/100 ml.) como se aprecia en la figura 21.

En los enfermos no sensible a tartracina, los valores basales fueron de 25.6 mgs/100 ml. sin que tampoco se modificaran de forma significativa a los 60 minutos (24.7 mgs/100 ml.) ni a los 120 minutos (25 mgs/100 ml.), tal como se muestra en la figura 22.

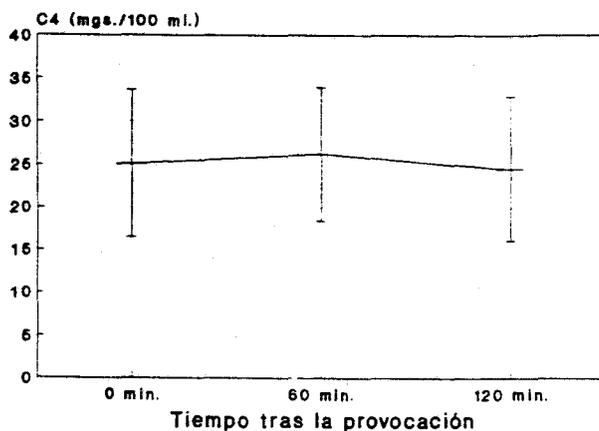
En el grupo sensible a tartracina, los valores basales fueron de 31.5 mgs/100 ml. sin modificarse tras la provocación (30.3 mgs/100 ml. a los 60 minutos y 31 mgs/100 ml. a los 120 minutos) como vemos representado en la figura 23.

Las diferencias en los niveles entre los tres grupos en los distintos momentos estudiados no fueron significativas, aunque resultaron algo más altos en los enfermos sensibles a tartracina (figura 24).

TABLA XI: Niveles de C4 (mgs./100ml.)

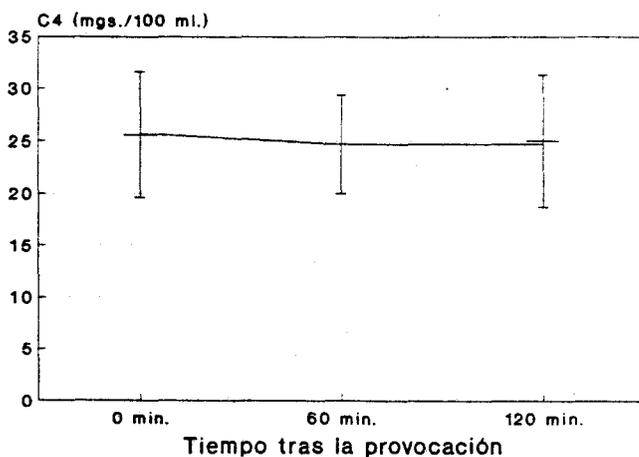
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	25.1 +/- 8.6	26.2 +/- 7.8	24.5 +/- 8.4
Tart. -	25.6 +/- 6	24.7 +/- 4.7	25 +/- 6.3
Tart. +	31.5 +/- 13.6	30.3 +/- 9.4	31 +/- 6.9

FIGURA 21: Niveles de C4 en el grupo control.



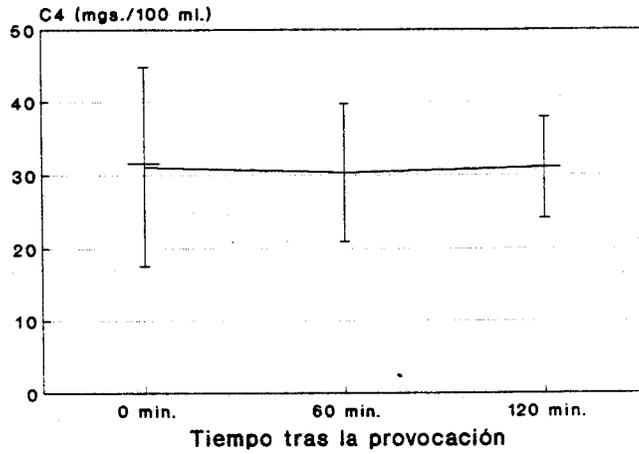
Sin cambios significativos.

FIGURA 22: Niveles de C4 en el grupo Tart.-



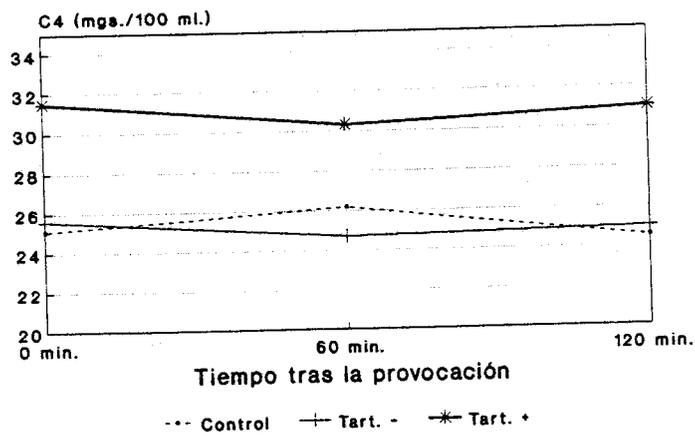
Sin cambios significativos

FIGURA 23: Niveles de C4 en el grupo Tart.+



Sin cambios significativos

FIGURA 24: Niveles de C4 en los tres grupos.



Sin diferencias entre los grupos en ninguno de los momentos

4. FACTOR B.

Vemos los niveles de factor B en los tres grupos y en los distintos momentos en la tabla XII.

En el grupo control, los niveles basales fueron de 40.2 mgs/100 ml. con un discretísimo ascenso no significativo a los 60 minutos (42.35 mgs/100 ml.) y a los 120 minutos (44.8 mgs/100 ml.) como se aprecia en la figura 25.

En la figura 26 se representan los niveles en el grupo de enfermos no sensibles a tartracina, que fueron de 43.84 mgs/100 ml. en condiciones basales, de 45.53 mgs/100 ml. a los 60 minutos, y de 43.89 mgs/100 ml. a los 120 minutos; diferencias que no son significativas.

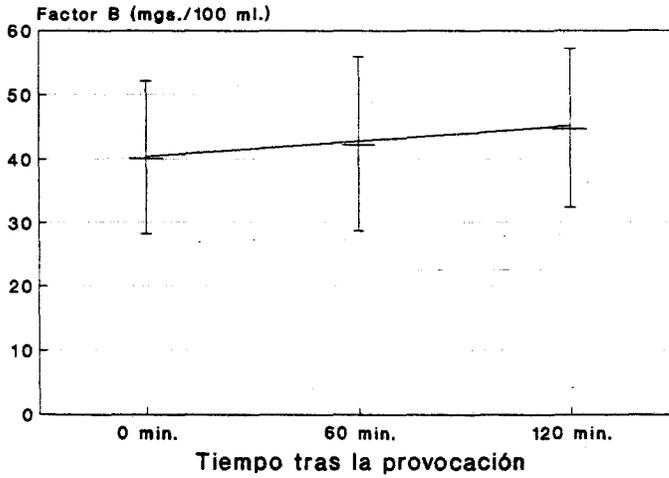
En cambio, en los enfermos con urticaria sensible a tartracina, los niveles basales fueron de 49.8 mgs/100 ml., disminuyendo aunque no de forma significativa a los 60 minutos hasta 47.5 mgs/100 ml. y continuando descendiendo hasta 42.9 mgs/100 ml. a los 120 minutos, lo cual constituye una diferencia significativa con respecto a los valores basales y a los 60 minutos con una $T < 0.5$ (figura 27).

Comparando los niveles obtenidos en los tres grupos en cada momento de la provocación, vemos que las diferencias no son significativas (figura 28).

TABLA XII: Niveles de Factor B (mgs./100 ml.)

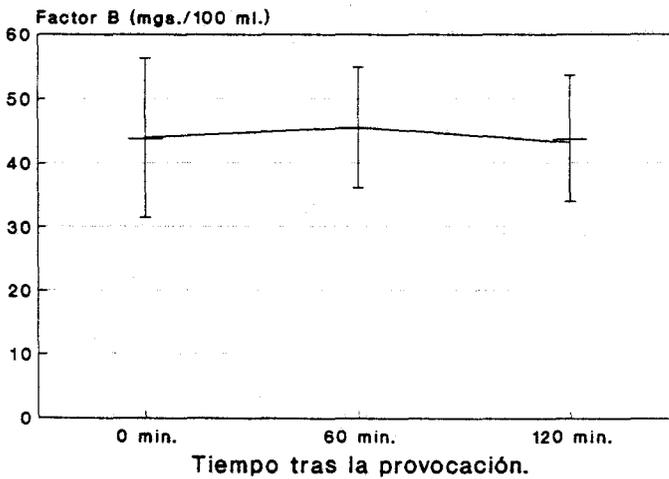
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	40.2 +/- 12	42.3 +/- 13.5	44.8 +/- 12.3
Tart. -	43.9 +/- 12.4	45.5 +/- 9.4	43.8 +/- 9.8
Tart. +	49.8 +/- 4.5	47.5 +/- 6.8	42.9 +/- 6.4

FIGURA 25: Niveles de Factor B en el grupo control.



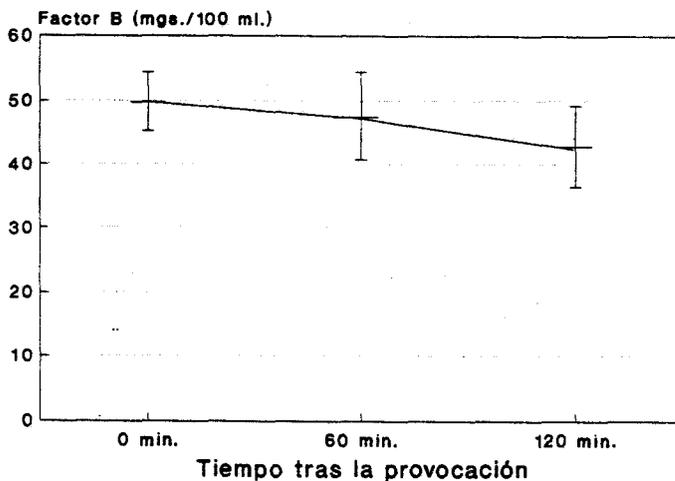
Sin cambios significativos.

FIGURA 26: Niveles de Factor B en el grupo Tart.-



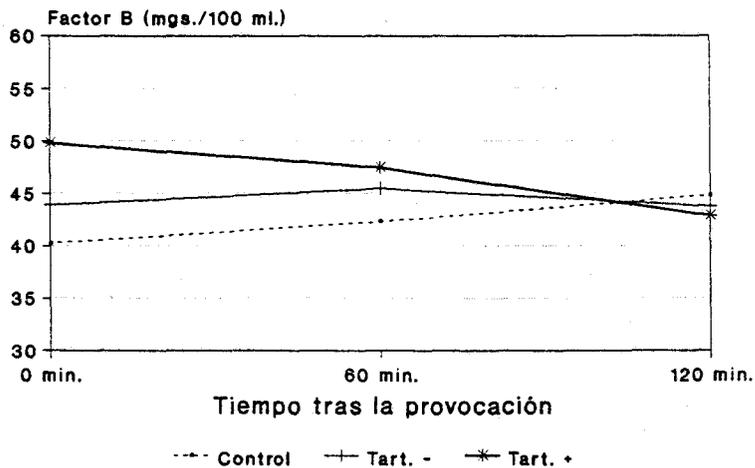
Sin cambios significativos.

FIGURA 27: Niveles de factor B en el grupo Tart.+



Descenso significativo entre 0 y 120 y entre 60 y 120 min.
($T < 0.5$)

FIGURA 28: Niveles de Factor B en los tres grupos.



Sin diferencias entre los grupos en ninguno de los momentos.

5. PREKALICREINA.

En la tabla XIII se representan los niveles de prekalicreína en los tres grupos y en los distintos momentos estudiados.

En la figura 29, se observa como tras unos valores basales de 2.79 U/ml. se produce un aumento en los niveles hasta 5.4 U/ml. a los 60 minutos, para volver a disminuir hasta 2.84 U/ml. a los 120 minutos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, debido principalmente a la gran dispersión en los resultados.

En el grupo de enfermos no sensibles a tartracina, los valores basales fueron de 2.82 U/ml., no modificándose de forma significativa a los 60 minutos (2.23 U/ml.), ni a los 120 minutos (3.36 U/ml.), tal y como vemos en la figura 30.

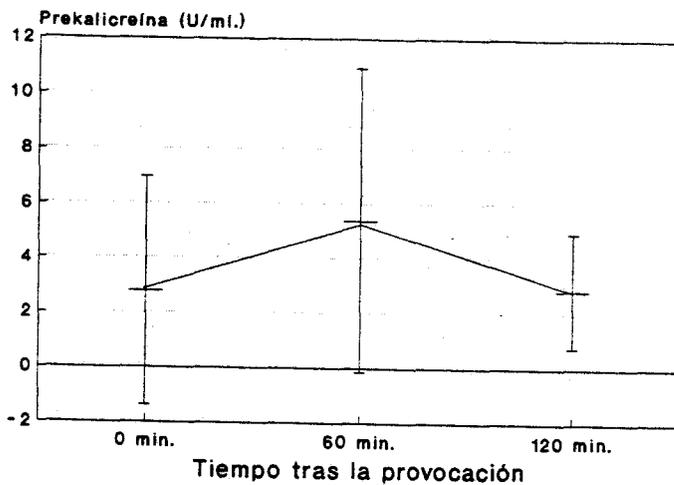
En los enfermos sensibles a tartracina hubo un valor medio basal de 2.17 U/ml. que tampoco se modificó de forma significativa a los 60 minutos en que fue de 2.23 U/ml., ni a los 120 minutos, siendo entonces de 3.03 U/ml. (figura 31).

En la figura 32 se comparan los valores obtenidos en los tres grupos en los distintos momentos estudiados, no existiendo diferencias sigificativas entre ellos.

TABLA XIII: Niveles de Prekalicreína (U/ml.)

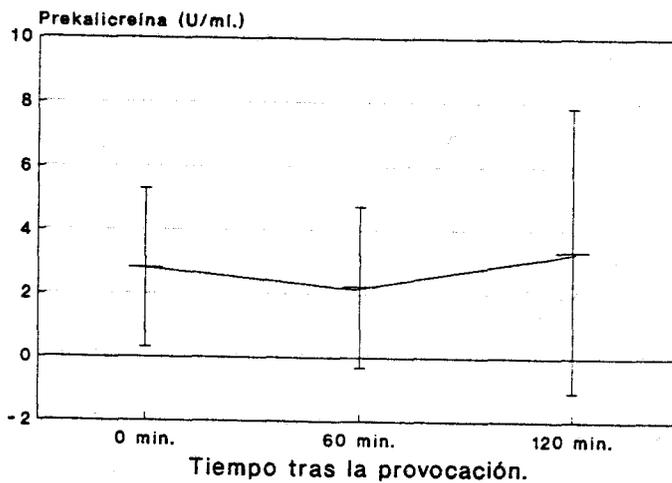
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	2.79 +/- 4.2	5.4 +/- 5.54	2.84 +/- 2.11
Tart. -	2.82 +/- 2.50	2.23 +/- 2.54	3.36 +/- 4.48
Tart. +	2.17 +/- 2.23	2.23 +/- 3.65	3.03 +/- 3.16

FIGURA 29: Niveles de prkalicreína en el grupo control.



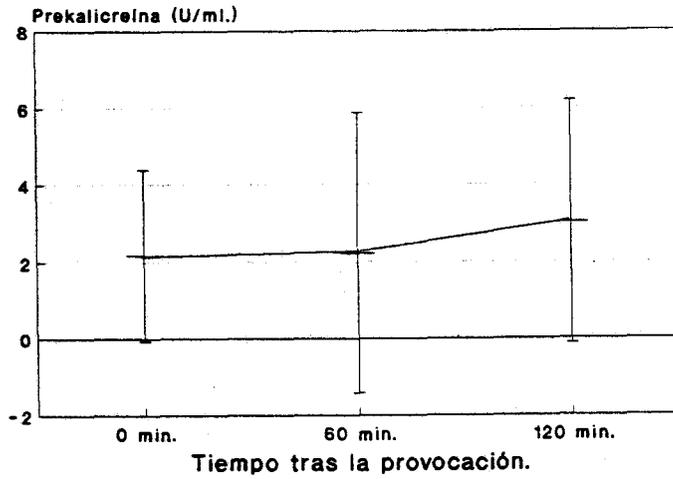
Cambios no significativos.

FIGURA 30: Niveles de Prekalicreína en el grupo Tart.-



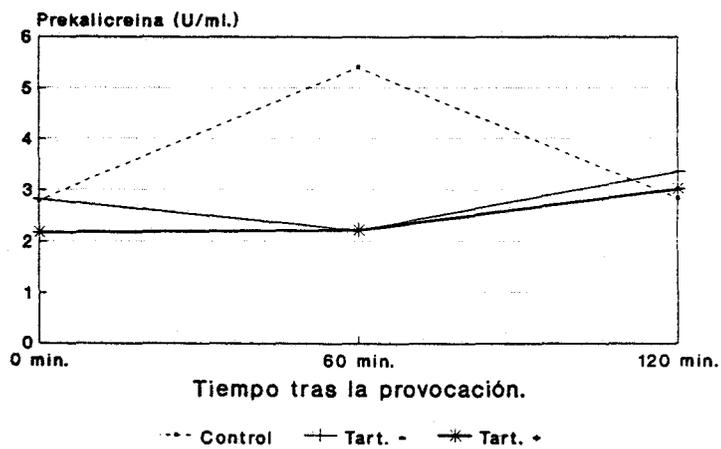
Cambios no significativos.

FIGURA 31: Niveles de prekaliceína en el grupo Tart.+



Sin cambios significativos.

FIGURA 32: Niveles de prekaliceína en los tres grupos.



Sin diferencias entre los grupos en ninguno de los momentos.

6. LEUCOTRIENO B₄.

En la tabla XIV aparecen los niveles de leucotrieno B₄ encontrados en los distintos momentos en los tres grupos.

En el grupo control los niveles basales fueron de 61.5 pgr/0.1 ml., aumentando discretamente y de forma no significativa a los 60 minutos hasta 73.2 pgr/0.1 ml., no modificándose tampoco significativamente a los 120 minutos (67.1 pgr/0.1 ml.), tal y como se ve en la figura 33.

En la figura 34 vemos las modificaciones en los niveles dentro del grupo de enfermos no sensibles a tartracina, que tampoco fueron significativas, siendo de 100 pgr/0.1 ml. a nivel basal, 97.4 pgr/0.1 ml. a los 60 minutos y de 100.1 pgr/0.1 ml. a los 120 minutos.

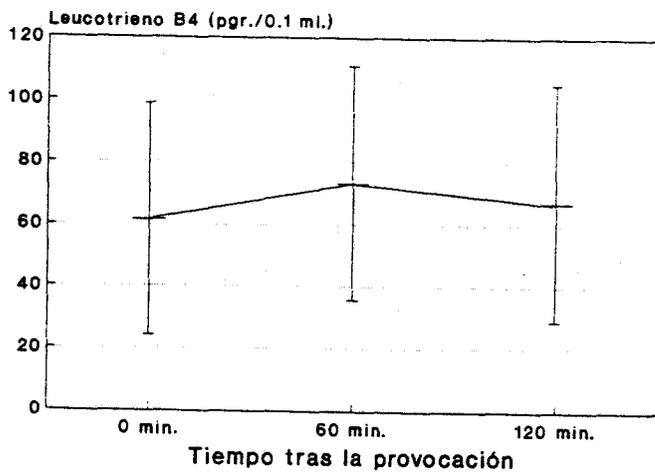
En el grupo sensible a tartracina, los valores basales fueron de 35 pgr/0.1 ml. experimentando un ascenso no significativo a los 60 minutos hasta niveles de 63.7 pgr/0.1 ml., y un aumento todavía mayor a los 120 minutos (94.5 pgr/0.1 ml.) que fue significativo con respecto a los valores basales y a los 60 minutos con una $T < 0.5$ (figura 35).

Comparando los valores obtenidos en los tres grupos y en los distintos momentos de la provocación, sólo encontramos una diferencia significativa comparando los niveles basales en el grupo sensible a tartracina, que fueron significativamente menores a los del grupo no sensible a tartracina con una $p < 0.01$ (figura 36).

TABLA XIV: Niveles de Leucotrieno B4 (pgr./0.1 ml.)

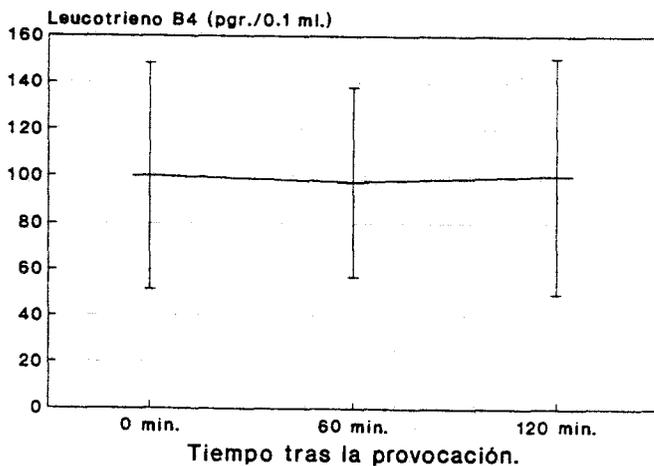
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	61.5 +/- 37.4	73.2 +/- 37.6	67.1 +/- 38.1
Tart. -	100 +/- 48.4	97.4 +/- 40.5	100.1 +/- 50.4
Tart. +	35 +/- 34	63.7 +/- 47.5	94.5 +/- 54.7

FIGURA 33: Niveles de Leucotrieno B4 en el grupo control.



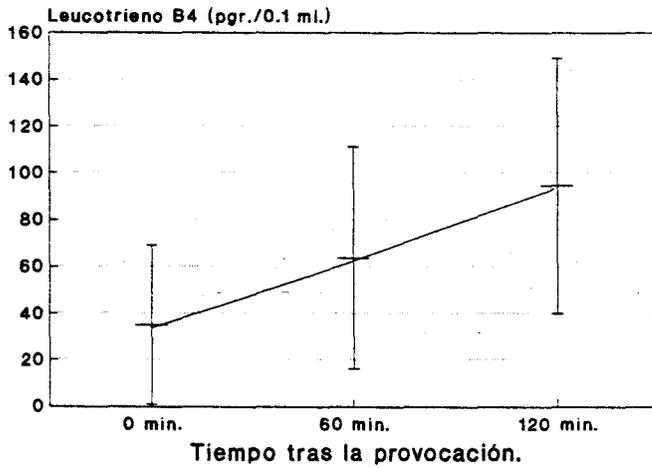
Sin cambios significativos.

FIGURA 34: Niveles de Leucotrieno B4 en el grupo Tart.-



Sin cambios significativos.

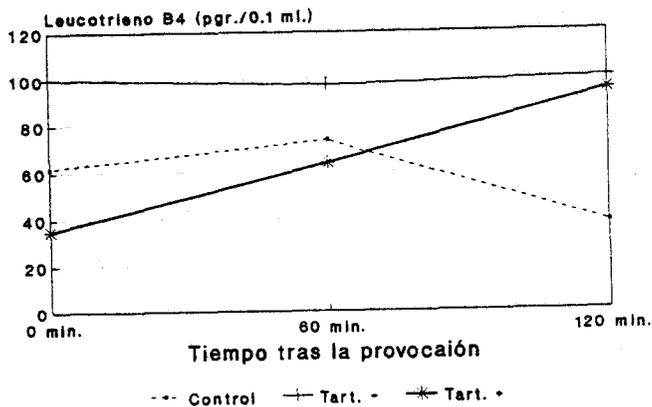
FIGURA 35: Niveles de Leucotrieno B4 en el grupo Tart.+



Aumento significativo entre 0 y 60 min. ($T < 0.5$)

Aumento significativo entre 0 y 120 min. ($T < 0.5$)

FIGURA 36: Niveles de Leucotrieno B4 en los tres grupos.



Solo hubo diferencias significativas entre los valores basales de los grupos Tart.+ y Tart.- ($p < 0.01$)

7. TROMBOXANO B2.

Vemos en la tabla XV los niveles de tromboxano B2 que encontramos en los diferentes grupos y en los distintos momentos estudiados.

En el grupo control, los niveles basales fueron de 11.8 pgr/0.1 ml., no modificándose de forma significativa a los 60 minutos (12.6 pgr/0.1 ml.) ni a los 120 minutos (11.9 pgr/0.1 ml.), lo cual vemos representado en la figura 37.

En el grupo no sensible a tartracina tampoco hubo diferencias significativas durante la provocación, siendo los niveles basales de 12.2 pgr/0.1 ml., de 12.9 pgr/0.1 ml. a los 60 minutos, y de 12.8 pgr/0.1 ml. a los 120 minutos (figura 38).

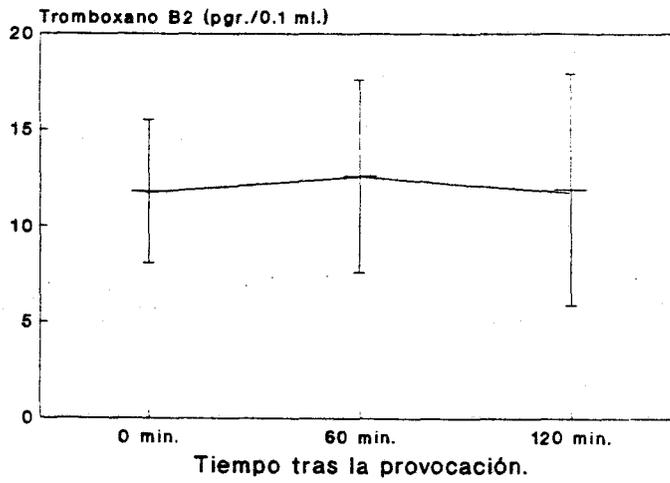
En los enfermos sensibles a tartracina los valores basales fueron de 12 pgr/0.1 ml. no modificándose a los 60 ni 120 minutos en que fueron de 13.5 y 14.2 pgr/0.1 ml. respectivamente (figura 39).

Comparando los niveles en los tres grupos en los diferentes momentos de la provocación, se encontraron niveles significativamente mayores ($p < 0.05$) a los 120 minutos en el grupo de enfermos sensibles a tartracina con respecto al grupo de controles (figura 40).

TABLA XV: Niveles de Tromboxano B2 (pgr./0.1 ml.)

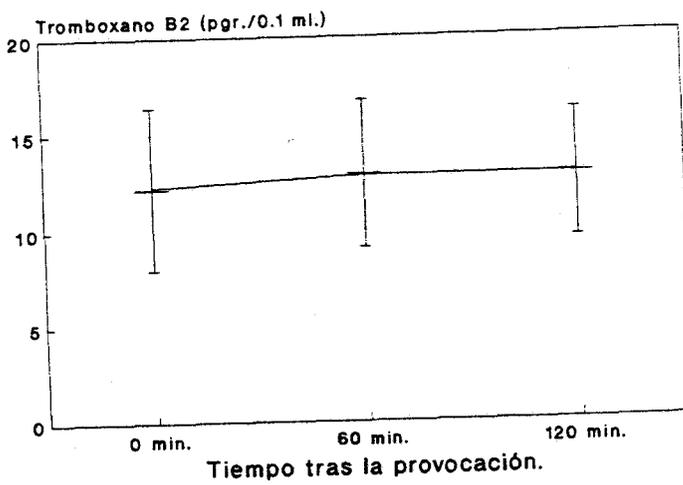
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	11.8 +/- 3.7	12.6 +/- 5	11.9 +/- 6
Tart. -	12.2 +/- 4.2	12.9 +/- 3.8	12.8 +/- 3.3
Tart. +	12 +/- 5	13.5 +/- 7.8	14.2 +/- 6.7

FIGURA 37: Niveles de Tromboxano B2 en el grupo control.



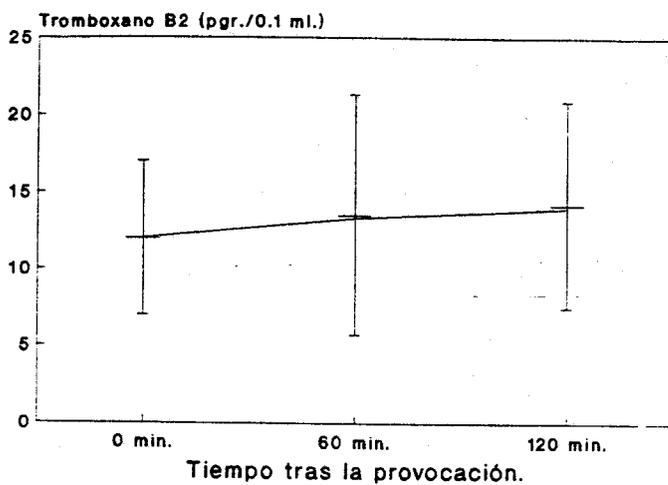
Sin diferencias significativas.

FIGURA 38: Niveles de Tromboxano B2 en el grupo Tart.-



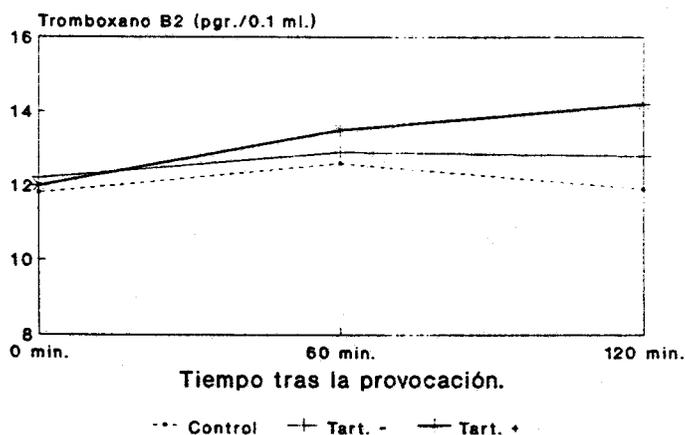
Sin cambios significativos.

FIGURA 39: Niveles de Tromboxano B2 en el grupo Tart.+



Sin diferencias significativas.

FIGURA 40: Niveles de Tromboxano B2 en los tres grupos.



Solo hay diferencias significativas entre los valores a los 120 min. entre los grupos control y Tart.+ ($p < 0.05$)

8. PROSTAGLANDINA F2 alfa.

En la tabla XVI se muestran los niveles de prostaglandina F2 alfa en los distintos momentos en los tres grupos.

En la figura 41 se observa como dentro del grupo control no hay diferencias significativas durante la provocación, siendo los niveles basales de 12.5 pgr/0.1 ml., similares a los obtenidos a los 60 y 120 minutos (12.6 y 12.9 pgr/0.1 ml. respectivamente).

En el grupo no sensible a tartracina (figura 42), tampoco se encontraron diferencias significativas durante la provocación, siendo los niveles de 12 pgr/0.1 ml. a nivel basal, y de 13.3 y 12.5 pgr/0.1 ml. a los 60 y 120 minutos respectivamente.

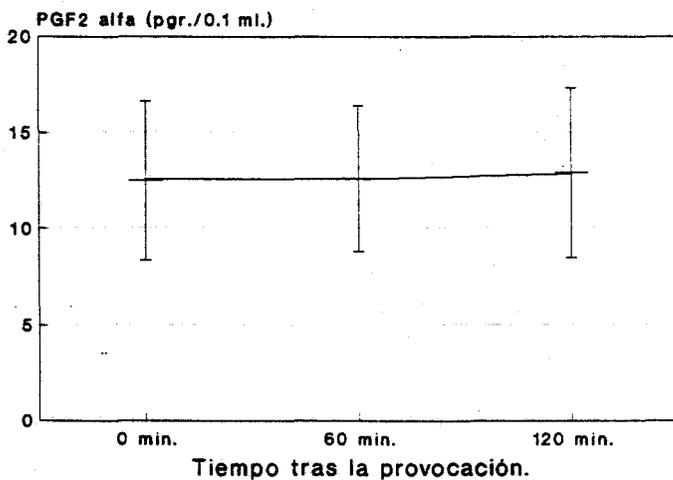
En los enfermos sensibles a tartracina los valores basales fueron 14.1 pgr/0.1 ml. disminuyendo ligeramente y de forma no significativa a los 60 minutos (12.2 pgr/0.1 ml.), sin modificarse tampoco a los 120 minutos en que fueron de 12,8 pgr/0.1 ml. (figura 43).

Comparando los niveles en los tres grupos en los distintos momentos, vemos que no existen diferencias significativas (figura 44).

TABLA XVI: Niveles de PGF2alfa (pgr./0.1 ml.)

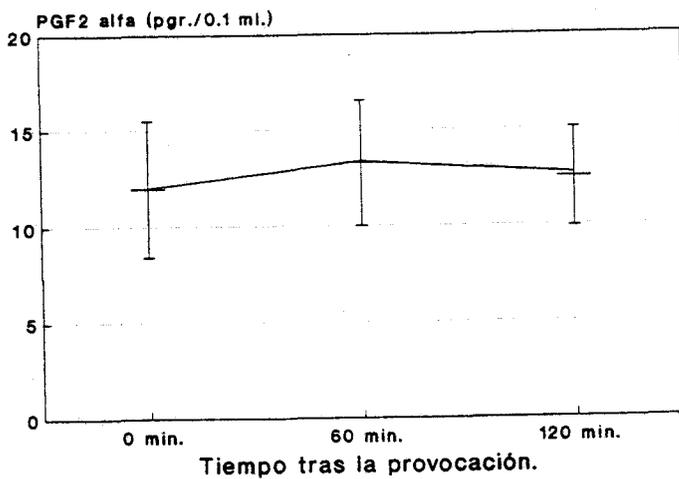
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	12.5 +/- 4.13	12.6 +/- 3.82	12.9 +/- 4.4
Tart. -	12 +/- 3.52	13.3 +/- 3.24	12.5 +/- 2.56
Tart. +	14.1 +/- 4.08	12.2 +/- 5.01	12.8 +/- 3.13

FIGURA 41: Niveles de PGF2 alfa en el grupo control.



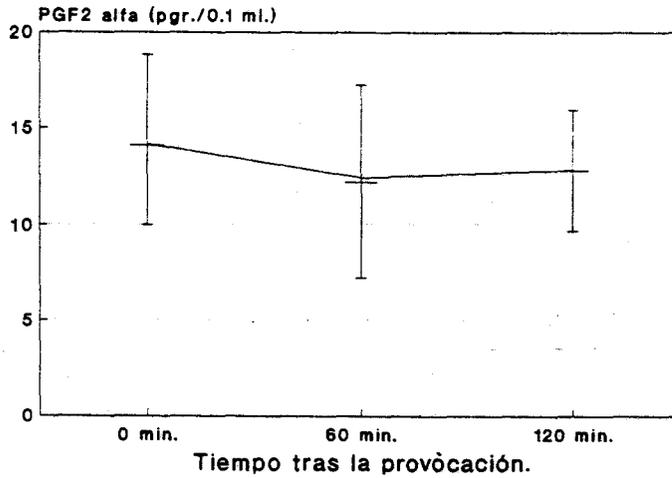
Sin cambios significativos.

FIGURA 42: Niveles de PGF2 alfa en el grupo Tart.-



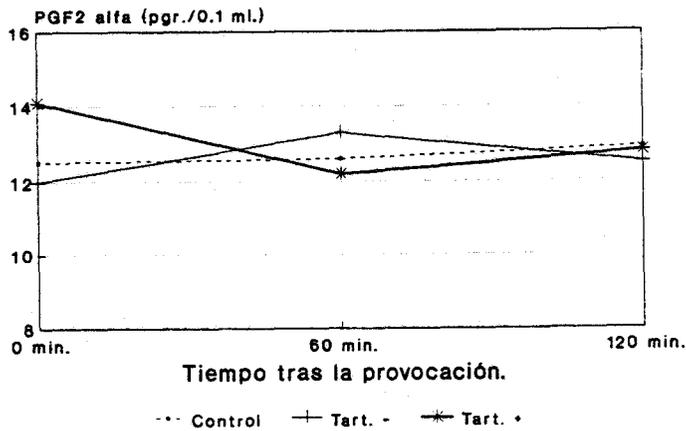
Sin cambios significativos

FIGURA 43: Niveles de PGF2 alfa en el grupo Tart.+



Sin cambios significativos.

FIGURA 44: Niveles de PGF2 alfa en los tres grupos.



Sin diferencias significativas entrte los grupos.

9. PROSTAGLANDINA E2.

Los niveles en los tres grupos y en los distintos momentos, los vemos en la tabla XVII.

En el grupo control, los niveles basales fueron de 15.7 pgr/0.1 ml. y no se modificaron a los 60 minutos (14.4 pgr/0.1 ml.) ni a los 120 minutos (14.2 pgr/0.1 ml.) como se aprecia en la figura 45.

En el grupo no sensible a tartracina, los niveles basales fueron de 15.1 pgr/0.1 ml., a los 60 minutos de 14.9 pgr/0.1 ml. y de 15.9 pgr/0.1 ml. a los 120 minutos, lo cual tampoco supone diferencias significativas (figura 46).

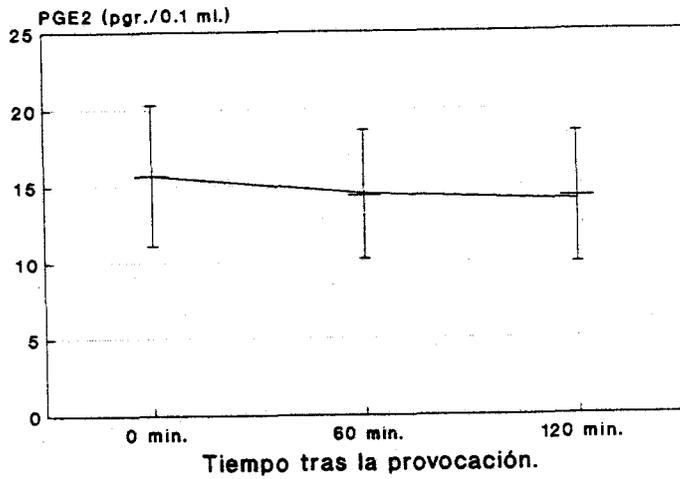
En la figura 47 vemos como en el grupo de enfermos sensibles a tartracina tampoco se producen modificaciones significativas durante la provocación, siendo los niveles encontrados de 16.7 pgr/0.1 ml. a nivel basal, 16.6 pgr/0.1 ml. a los 60 minutos, y de 16.3 pgr/0.1 ml. a los 120 minutos.

Las diferencias entre los tres grupos en los distintos momentos estudiados no fueron significativas (figura 48).

TABLA XVII: Niveles de PGE2 (pgr./0.1 ml.)

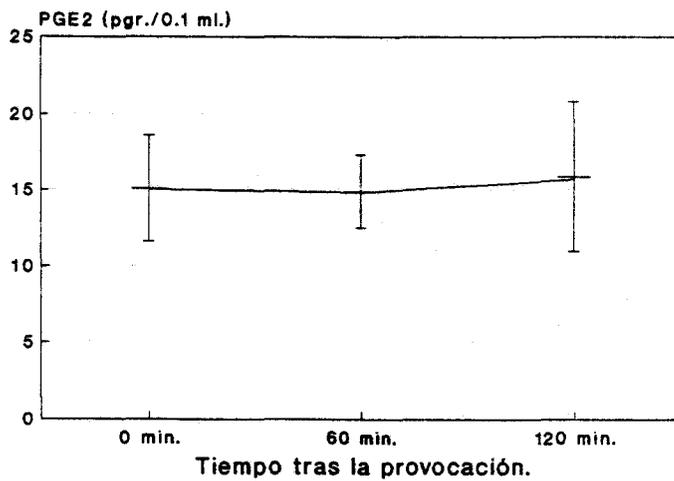
	0 min.	60 min.	120 min.
Control	15.7 +/- 4.6	14.4 +/- 4.2	14.2 +/- 4.3
Tart. -	15.1 +/- 3.5	14.9 +/- 2.46	15.9 +/- 4.9
Tart. +	16.7 +/- 2.7	16.6 +/- 3.16	16.3 +/- 2.2

FIGURA 45: Niveles de PGE2 en el grupo control.



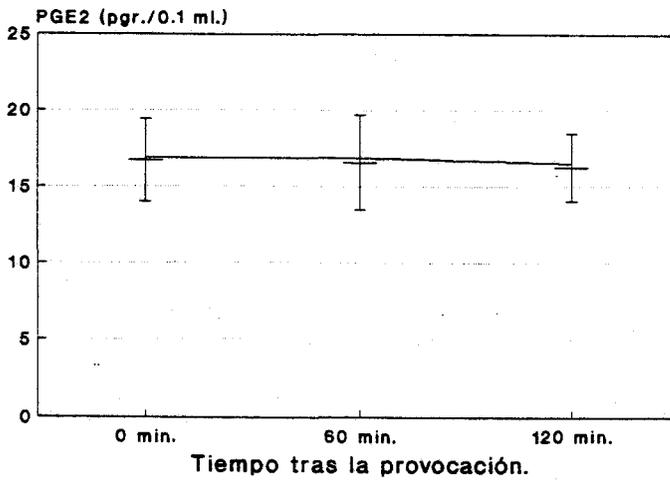
Sin cambios significativos.

FIGURA 46: Niveles de PGE2 en el grupo Tart.-



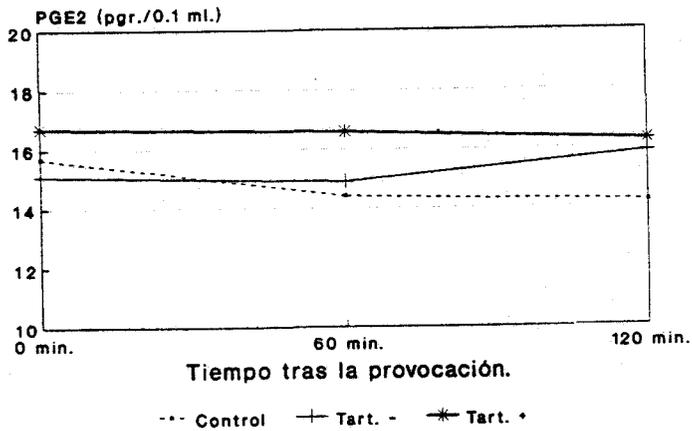
Sin cambios significativos.

FIGURA 47: Niveles de PGE2 en el grupo Tart.+



Sin cambios significativos.

FIGURA 48: Niveles de PGE2 en los tres grupos.



Sin diferencias significativas entre los grupos.

IX. DISCUSION.

A. TEST DE PROVOCACION.

La prevalencia de reacciones de intolerancia a aditivos en la población general se estima entre un 0.03 y un 0.15% (168,189).

En cuanto a la participación de los aditivos alimentarios como inductores de brotes de urticaria, vamos a comentar los trabajos más importantes de los que tenemos conocimiento, principalmente los referentes a test de provocación con aditivos en enfermos con urticaria.

En 1973, Michaelsson (151) provoca a 53 enfermos con urticaria crónica recurrente y a 33 controles sanos. No realiza dieta de supresión previa y suspende la medicación desde tres días antes de iniciar el test. Realiza el estudio a simple ciego y controlado por placebo.

Ninguno de los 33 controles tuvieron test positivo, y de los 52 enfermos con urticaria testados encuentra un 89.7% de test positivos con a.a.s., un 64 % de positivos con benzoato sódico, un 64% con ácido benzoico, un 53.8% con tartracina y un 37% al amarillo naranja.

En 1975, Thune (152) realiza provocaciones con aditivos en 100 enfermos con urticaria crónica excluyendo las urticarias físicas. Previamente a la provocación somete a los enfermos a una dieta de supresión de aditivos, no especifica si mantiene o retira la medicación a los enfermos, tampoco especifica las dosis de aditivo que emplea, sólo las dosis máximas que alcanza con cada aditivo. Asimismo, no define

claramente los criterios de positividad del test ni si la observación de los resultados se realiza a simple o doble ciego.

Encuentra un 33.75% de positividad al a.a.s., un 20.8% a tartracina, un 12.76% a BHA y BHT, un 9.75% a benzoato sódico y un 6.25% a ácido benzoico.

En 1976, Warin (163) provoca a 112 enfermos con urticaria crónica; no realiza dieta de supresión previa ni retira el tratamiento antihistamínico, aunque lo reduce al mínimo. La valoración de los síntomas la realiza el propio enfermo.

Encuentra un 41% de positivos con a.a.s., un 13% con tartracina, un 11% con benzoato sódico y un 5% con ácido benzoico.

Settipane, en 1976 (173), selecciona a 38 enfermos diagnosticados de urticaria crónica idiopática. Realiza previamente a la provocación una dieta de supresión durante varias semanas y encuentra 13 enfermos que mejoran con la dieta a los que realiza una provocación con tartracina siguiendo el sistema de doble ciego controlado con placebo aunque no especifica si retira o mantiene la medicación.

Encuentra 3 enfermos con test positivos a tartracina (8% del total y 23% de los provocados).

También en 1976, Ros (160) encuentra que de 75 enfermos con test de provocación positivos a aditivos, un 78.6% de ellos lo tenían con a.a.s., un 66.6% eran sensibles a colorantes azoicos en general (incluyendo tartracina) y un 58.6% eran sensibles a benzoatos.

Asimismo, en 1976, Giménez Camarasa (24) provoca a 60 enfermos con urticaria crónica; no realiza dieta de supresión previa ni retira el tratamiento antihistamínico, tampoco hace controles con placebo y administra el aditivo en dosis única matutina cada 2 días. La valoración de los síntomas la realiza el enfermo en su domicilio.

Encuentra un 21.6% de positivos con tartracina, un 6.6% con ácido benzoico y un 3.3% con benzoato sódico.

En 1980, Gibson (158) realiza provocaciones en 69 enfermos con urticaria crónica idiopática; no especifica si el estudio es abierto, a simple o a doble ciego, tampoco especifica si retira o no la medicación durante el test.

Encuentra un 54% de positivos al a.a.s., un 34% a la suma de benzoato sódico y ácido benzoico, y un 26% a la tartracina.

En 1981, Lahti (207) provoca a 29 enfermos con urticaria sin especificar otros criterios de selección. Provoca con 500 mgs. de ácido benzoico y 500 mgs. de lactosa en días consecutivos; encuentra un 7% de síntomas objetivos y un 28% de síntomas subjetivos en las 24 horas

siguientes a la provocación con ácido benzoico, y un 14% de síntomas objetivos con 17% de síntomas subjetivos tras la provocación con lactosa.

Llega a la conclusión de que el ácido benzoico tiene poco papel como inductor de brotes en enfermos con urticaria. De todas formas no especifica si mantiene o no el tratamiento, ni el estado clínico del enfermo en el momento de realizar el test, ni si hace dieta de supresión previa; por todo ello pensamos que es poco valorable la conclusión a la que llega.

En 1982, Ibero (167) realiza provocaciones a 25 niños con historia sugestiva de alergia alimentaria (incluyendo urticaria, angioedema, dermatitis, cuadros gastrointestinales y respiratorios). realiza dieta de supresión previa y el test se realiza a simple ciego controlado con placebo. No especifica claramente los criterios para dar el test como positivo, tampoco si retira la medicación ni el período de observación.

Encuentra un 40% de test positivos con benzoato sódico, un 31.2% con eritrosina, un 20% con tartracina, un 12.5% con a.a.s., y un 12% con ácido benzoico.

Juhlin (141,168,169,170) provoca a 330 enfermos con urticaria recurrente. Realiza el test a simple ciego controlado con placebo retirando los antihistamínicos aunque no realiza dieta de supresión previa; provoca cada día con un aditivo a dosis progresivamente mayores con una hora de intervalo.

Encuentra un 31% de enfermos con algún test positivo, un 36% con test negativos, y un 33% de test dudosos. Con a.a.s. encuentra un 14.7% de test positivos y un 9.3% de test dudosos; con la suma de nitrito y nitrato sódico, un 10% de positivos y 20% de dudosos; con BHT/BHA, 9.6% de positivos y 7.6% de dudosos; con ácido sórbico, 7.3% de positivos y 12.1% de dudosos; con glutamato sódico, 5.5% de positivos y 16.6% de dudosos; con benzoato sódico y ácido benzoico, 6.4% de positivos y 10.5% de dudosos; y con el grupo de colorantes azoicos, 2.6% de positivos y 8.3% de dudosos.

En 1984, Ortolani (122) provoca a 70 enfermos con urticaria crónica y/o angioedema; realiza dieta de supresión previa y retira la medicación durante el test.

Encuentra un 42.8% de positivos con a.a.s., 20.8% con ácido benzoico, 12.8% con tartracina, 10.4% con metabisulfito potásico, 9.5% con BHT/BHA, 8.9% con salicilato sódico, 6.4% con glutamato sódico, 5.7% con nitrato sódico, y un 4.6% con ácido sórbico.

En 1985, Cadahía (73) provoca con colorantes a 100 enfermos con urticaria crónica y 10 con angioedema; realiza el test a simple ciego controlado por placebo y con dieta de supresión previa, pero no especifica si retira la medicación ni el período de observación tras cada provocación.

Encuentra 9% de positivos con eritrosina, 7% con tartracina, 5% con amarillo naranja, 6% con rojo cochinilla y 3% con amaranto.

En 1985, Eseverri (72) describe 50 niños que tuvieron test de provocación positivo con colorantes y que presentaban distintas patologías dérmicas, principalmente aunque no de forma exclusiva, urticaria y angioedema. De ellos un 34% eran sensibles a rojo cochinilla, un 28% a tartracina, otro 28% a amarillo naranja, otro 28% a eritrosina y un 20% al a.a.s.

También en 1985, Marín (172) describe que de 90 niños con "alergia" a aditivos, sin especificar más, un 33.3% eran por conservantes, un 55% por colorantes y un 24% por colorantes más conservantes mientras que un 6% era por otros aditivos.

Kemp, en 1985 (159) provoca de forma abierta, controlada por placebo y con dieta de supresión previa, a 14 niños con urticaria crónica; emplea una dosis única diaria y encuentra 36% de positivos con a.a.a., 7% con tartracina y 7% con benzoato sódico.

En el mismo año, Genton (131) provocó a 17 enfermos con urticaria crónica sin especificar si a simple o doble ciego, de forma controlada con placebo, tras dieta de supresión y eliminando previamente la medicación.

Encuentra un 41% de positivos con a.a.s., un 58% con tartracina, un 29% con benzoato sódico, lo mismo con sorbato potásico, y un 23.5% con glutamato sódico.

En 1986, Hannuksela (150) provoca a 44 enfermos con urticaria crónica a doble ciego y controlado por placebo; no especifica si retira la medicación ni si hace dieta de supresión; administra todos los aditivos el mismo día de forma consecutiva con una hora de intervalo.

Encuentra un 4.5% de test positivos con ácido benzoico (la mitad dudosos), otro 4.5% de reacciones dudosas con BHT/BHA y un 2.2% de reacciones dudosas con metabisulfito sódico. No testa colorantes.

Hernández García (165,166), en 1986 selecciona a 80 enfermos con urticaria crónica, excluyendo las físicas y las secundarias a procesos sistémicos conocidos; mantiene la dieta habitual y reduce los antihistamínicos al mínimo necesario para tener al enfermo asintomático; la valoración de los síntomas la realiza el enfermo.

Encuentra un 37% de positivos con a.a.s., 1.2% con salicilato sódico, 1.2% con ácido benzoico, 1.2% con benzoato sódico y 0% con metabisulfito sódico, nitrito sódico y ácido sórbico (éste último lo testa sólo en 36 enfermos). No testa colorantes.

En el presente trabajo hemos encontrado un 33% de enfermos con al menos un test positivo. Esto pensamos que es especialmente significativo sobre todo si tenemos en cuenta que se trataba de enfermos en los que en principio no se había detectado una relación de la mayoría de los brotes con algún factor de tipo dietético.

La edad media de los enfermos no fue diferente entre el total de enfermos provocados y los grupos con tests positivos o negativos, y se ajusta a lo encontrado en general en las urticarias tomadas globalmente. Lo mismo podemos decir en cuanto a la distribución por sexos en los tres grupos (2).

Nos parece importante resaltar el hecho de que la incidencia de test positivos es mayor cuanto menos tiempo lleva el enfermo asintomático. Esto también lo describe Warin en 1982 (174) cuando reprovoca con tartracina a enfermos que previamente habían tenido test positivo y encuentra que volvieron a presentar una provocación positiva los enfermos que llevaban menos tiempo asintomático, y que en los que hacía más tiempo que no presentaban síntomas, el test se había negativizado.

A conclusiones similares llega Simon (96) cuando indica que es más fácil obtener un test de provocación con a.a.s. positivo en pacientes sensibles cuando se encuentra en fase activa, aunque ésto también supone una más difícil valoración de los resultados.

Juhlin (170) también reconoce la falta de reproductibilidad de los resultados de un test de provocación cuando se repite en un mismo enfermo.

De todo esto se desprende que la urticaria se trata de un proceso dinámico en el que los factores patogénicos principales pueden modificarse. En el caso de la urticaria inducida por aditivos alimentarios, podemos encontrarnos enfermos que desarrollen brotes en un momento dado y no en otro y muy difícilmente se puede identificar a algún aditivo como único responsable de todos los brotes que presente un enfermo concreto.

Pasamos a continuación a comentar los resultados obtenidos con cada aditivo en particular.

1. TARTRACINA.

La incidencia que hemos encontrado es de un 15.7%.

Es superior a la que describe Cadahía (7%) (73) aunque él sólo valora un resultado cuando se repite en dos provocaciones con lo cual, y remitiéndonos a lo comentado en el párrafo anterior, es lógico encontrar menos positividads. Por otra parte no especifica si retira o no la medicación antes de realizar el test.

También es algo superior a la incidencia descrita por Juhlin (170) que es de un 2.6% de test claramente positivos y un 8.3% de tests "dudosos", aunque no aclara suficientemente esos conceptos; en todo caso pensamos que esta diferencia puede deberse a que él sólo llega a una dosis acumulada total de 11.1 mgs. de tartracina, mientras que nosotros alcanzamos una dosis acumulada máxima de hasta 36.1 mgs.

Kemp (159) también encontró una incidencia menor que la nuestra (7%) aunque su estudio está realizado en niños y sólo utiliza una dosis única de 10 mgs.

Settipane (173) encuentra un 8% de incidencia de reacciones con tartracina aunque en su estudio solo llega a provocar a los enfermos que previamente han mejorado tras una dieta de supresión; además utiliza unas dosis que pensamos son muy bajas (0.22 mgs.), él mismo en otro estudio encuentra cinco veces más positividads cuando provoca con dosis de 0.44 mgs.

Stevenson (110) también encuentra una incidencia menor que la nuestra de test positivos con tartracina (5.2%) aunque en su protocolo no retira la medicación durante la provocación.

Genton (131) encuentra unos valores sorprendentemente altos de tests positivos con tartracina (58.8%); esto puede deberse a que llega a dosis acumuladas de hasta 56 mgs., por otra parte no especifica si el estudio es abierto, a simple o doble ciego.

Gibson (158) también encuentra una incidencia superior a la nuestra (26%) aunque al igual que antes, tampoco especifica claramente el protocolo del estudio.

Giménez Camarasa (164) encontró un 21.6% de positividades con tartracina; en este estudio, la valoración de los síntomas la realizaba el propio enfermo de forma ambulatoria y no estaba controlado con placebo.

Ibero (167) encuentra en niños un 25% de test positivos con tartracina, pero mezcla enfermos con distintas patologías.

Michaelsson (151) describe una incidencia bastante alta (53.8%) utilizando una metodología similar a la nuestra.

Para Thune (152), la incidencia es de un 20.8% aunque en su trabajo no especifica ni las dosis que emplea, ni si realiza la provocación a simple o doble ciego, ni si retira la medicación, tampoco especifica claramente los criterios para valorar un test como positivo.

Por último, nuestros resultados coinciden bastante con los de Ortolani (12.8%)(122) y Warin (13%)(163).

2. METABISULFITO POTÁSICO.

En nuestra serie, hemos encontrado una incidencia de un 15.7% de test positivos a metabisulfito potásico.

Hannuksela (150) encuentra una incidencia de solo un 2.2% de test dudosamente positivos con metabisulfito sódico; en este estudio utiliza una dosis única de 9 mgs., mientras que nosotros llegamos a dosis acumuladas de hasta 66 mgs. Por otra parte no especifica si retira o no la medicación, ni si hace dieta de supresión durante el test; además testa con diversos aditivos el mismo día con intervalos de una hora, lo cual pensamos que dificulta la interpretación de los resultados.

Hernández García (165,166), de entre 36 enfermos con urticaria crónica, no encuentra ningún test positivo con metabisulfito sódico a dosis de 10 y 50 mgs; no retira la medicación antihistamínica y solo considera el test positivo cuando el resultado se repite en dos provocaciones.

Ortolani (122) encuentra una incidencia de 10.4% de tests positivos utilizando una metodología similar a la nuestra.

3. ACIDO ACETIL SALICILICO.

En nuestro estudio hemos encontrado un 14.3% de test positivos con a.a.s.

En 1973, Michaelsson (151) encontró una incidencia de test de provocación positivos con a.a.s. en enfermos con urticaria crónica de un 89.7%; en este estudio llega a dosis acumuladas de hasta 1.567 mgs. mientras que nosotros alcanzamos dosis acumuladas máximas de 861 mgs.

Doeglas (149) también describe una incidencia bastante grande de provocaciones positivas con a.a.s. en enfermos con urticaria, llegando hasta un 52% en la urticaria colinérgica, un 43% en la urticaria retardada por presión, un 32% en la urticaria crónica idiopática, y un 26% en la urticaria crónica en general.

Genton (131) obtiene un 41% de tests de provocación positivo con a.a.s. en enfermos con urticaria crónica llegando hasta dosis de 500 mgs.

Hernández García (165,166) encuentra un 37% de tests positivos con a.a.s. en enfermos con urticaria crónica, excluyendo las físicas y las secundarias, utilizando dosis de 100 y 600 mgs.

Los resultados de Juhlin (170) son los más parecidos a los nuestros, pues provocando con dosis similares y siguiendo una metodología parecida, encuentra un 14.7% de test positivos y un 9.3% de tests "dudosos" en enfermos con urticaria recurrente.

Ortolani (122) encuentra un 42.8% de tests positivos con a.a.s., llegando a dosis máximas acumuladas de hasta 1.891 mgs.

Para Ros (160), la incidencia de sensibilizaciones al a.a.s. en enfermos con urticaria crónica sería de un 78.6%, aunque también utilizando dosis altas durante la provocación.

Thune (152) describe un 33.75% de tests de provocación positivo con dosis máxima de 900 mgs. de a.a.s., en un trabajo con bastantes críticas como ya se ha comentado.

Warin (163) encuentra hasta un 41% de tests positivos en enfermos con urticaria crónica utilizando dosis de 100 y 600 mgs.

También en estudios realizados en niños se han descrito incidencias apreciables de tests de provocación positivos con a.a.s.; así, Kemp (159) describe una incidencia del 36%, aunque para la mayoría de los autores como Botey (208), Eseverri (72) e Ibero (167), la incidencia de reacciones urticariales por a.a.s. en la población infantil es menor que en la adulta.

4. GLUTAMATO SODICO.

Hemos obtenido un 11.7% de test positivos con este aditivo.

Genton (131) obtuvo un 23.5% de tests positivos en un trabajo con las críticas ya comentadas.

Juhlin (168) encuentra una incidencia de 5.5% de tests claramente positivos y 16.6% de tests "dudosos".

Ortolani (122) informa una incidencia de 6.4%.

Todos estos autores utilizaron dosis de provocación similares a las nuestras.

5. AMARILLO NARANJA.

En nuestra serie, la incidencia de positividades a amarillo naranja ha sido de 11.7%.

Para Cadahía (73), esta incidencia sería de un 5%, mientras que Michaelsson (151), utilizando dosis iguales a las nuestras, encuentra un 37% de tests positivos.

6. ERITROSINA.

Tuvimos una incidencia de positividades con este aditivo de un 7.8%, bastante parecida a la encontrada por Cadahía (9%) (73) y por Juhlin (10%)(141), aunque bastante inferior a la descrita por Ibero (167) para quien sería de un 31.5%, aunque con las imprecisiones en cuanto a la selección de enfermos ya descritas.

7. BHA/BHT.

Para BHA encontramos una incidencia de tests positivos de un 7.8% mientras que para BHT fue de un 5.9%.

La incidencia es bastante parecida a la encontrada por Hannuksela (4.5%) (150).

Para Juhlin (170) sería de un 9.6% de tests claramente positivos y de un 7.6% de tests "dudosos".

Ortolani (122) describe una incidencia de 9.5% de tests positivos a estas sustancias aunque utilizando dosis doble que las nuestras.

Thune (152) encuentra una incidencia de 12.76%, aunque sin especificar las dosis que emplea; éste es el único autor que testa estos dos aditivos por separado, al igual que hemos hecho nosotros, el resto los testa mezclados.

8. ACIDO SORBICO.

En nuestra serie, la incidencia de tests positivos al ácido sórbico ha sido de 5.9%.

Genton (131) describe una incidencia con sorbato potásico muy superior (29.4%), aunque empleando dosis doble de las nuestras y con las críticas ya comentadas.

Hernández García (165,166) no obtuvo ningún test positivo en los 36 enfermos que testó, aunque solo valoraba el test como positivo si se repetía el resultado en dos provocaciones.

Juhlin (170) encuentra un 7.3% de test positivos y un 12.1% de test "dudosos".

Ortolani (122) describe una incidencia bastante parecida a la nuestra (4.6%).

Por último, Lahti (207) obtiene un 7% de test positivos con ácido benzoico.

9. SALICILATO SODICO.

La incidencia en nuestro estudio ha sido de un 5.9% de los tests realizados.

Esto resultados están por encima de los encontrados por Hernández García (1.2%) (165,166) y algo por debajo de los descritos por Ortolani (8.9%) (122).

10. BENZOATO SODICO.

Encontramos un 4% de enfermos con tests positivos a benzoato sódico.

Genton (131) vuelve a encontrar, como en el resto de los aditivos testados por él, una incidencia superior (29.4%), al igual que Gibson que encuentra un 34% (158).

Giménez Camarasa (24) describe un 3.3%, mientras que Hernández García (165,166) vuelve a encontrar una incidencia muy baja (1.2%). Juhlin (170) informa una incidencia de 6.4% de tests positivos y 10.5% de tests dudosos.

Para Kemp (159) la incidencia es de un 7%. Warin (163) describe un 5% y Thune un 9.75% (152).

Para Michaelsson (151), Ros (34) y Ortolani (122), las incidencias son sorprendentemente altas, respectivamente de un 64, 58.6 y 20.8% respectivamente.



11. NITRITO SODICO.

Solo encontramos un 2% de tests positivos con este aditivo.

Juhlin (170) encuentra un 10%, Ortolani (122) un 5%, mientras que Hernández García (165,166) no encuentra ningún test positivo de los 36 enfermos que testa.

12. COMENTARIOS GENERALES.

Pensamos que de estos resultados se desprende el hecho de que los aditivos alimentarios juegan una papel a tener en cuenta como desencadenante de al menos algunos de los brotes en enfermos diagnosticados de urticaria crónica o recurrente idiopática.

En general, la incidencia de tests positivos que hemos obtenido es inferior a la descrita por la mayoría de los autores, aunque ello es lógico si tenemos en cuenta que hemos excluído expresamente a los enfermos en los que existía una relación clínica clara entre los brotes y algún aditivo concreto (o el a.a.s. en su caso).

De todas formas creemos que muchos de estos estudios que arrojan incidencias elevadas de tests positivos presentan defectos en su diseño bien porque no aclaran suficientemente los criterios de selección de enfermos (167), o porque se realizan de forma abierta (24), o no se especifica si se hace a simple o doble ciego (131,158); en otros trabajos no quedan claros los criterios para considerar un test positivo (152,167, 170), o ni siquiera especifican la metodología del test de provocación (156,159,207), o si se realiza dieta de supresión durante el test (24,150), o si se retira la medicación durante el test (73,150,158,167,207)

Estos defectos, también se encuentran en algunos de los trabajos que encuentran porcentajes bajos de tests positivos, mientras que en otros pensamos que se emplean dosis muy bajas de aditivos, que no corresponden con la ingesta real de una dieta normal (150,173).

Otras veces, se ha querido ver la falta de reproductibilidad de estos tests como algo que iría en contra de la importancia de estas sustancias como desencadenantes reales de brotes de urticaria. Nosotros pensamos que, al tratarse la urticaria de un proceso dinámico, en el que pueden verse implicados muchos factores con una importancia que puede variar cronológicamente en un mismo individuo, y que en muchos casos se nos escapan, es lógico esperar que un enfermo pueda en un momento dado reaccionar a la administración de un aditivo y a lo mejor no hacerlo en otro. Esto en todo caso dificulta una análisis cuantitativamente objetivo del problema pero creemos que no debe usarse como argumento para restarle importancia.

Por ello dudamos que sea rentable desde un punto de vista práctico el valorar como positivos los resultados sólo cuando se han obtenido en varias provocaciones como hacen algunos autores (165).

Propugnamos por tanto que en el estudio de los pacientes con urticaria crónica tiene un lugar el empleo de baterías de provocación con

aditivos. Por supuesto, no sería factible el empleo rutinario de una batería como la que hemos usado en este trabajo, pero se podría diseñar protocolos más asequibles utilizando los aditivos más frecuentemente implicados (tartracina, sulfitos, glutamato sódico, amarillo naranja, eritrosina), dejando para casos especiales las provocaciones con el resto.

13. ASOCIACION TARTRACINA/A.A.S.

Desde hace tiempo se vienen publicando trabajos en los que se apunta la existencia de reacciones cruzadas entre tartracina y a.a.s.

En asmáticos, por ejemplo, distintos autores han descrito una incidencia mayor de sensibilizaciones a tartracina en el grupo que son sensibles a aspirina en un porcentaje variable, que para algunos autores llega al 50% aunque en la mayoría de las series oscila entre un 2 y un 15% (111,112,113,116,119,120, 121, 122,123); otros autores, sin embargo no corroboran esta aparente existencia de reacciones cruzadas (115,116,209,210).

En la urticaria crónica también se ha intentado relacionar la sensibilización a tartracina y a.a.s.; así, Doeglas (149) provoca con tartracina a 23 enfermos con urticaria crónica sensible a aspirina y encuentra un 30.3% de sensibilidades a tartracina.

En niños, Eseverri encuentra que un 50% de los sensibles al a.a.s., lo son también a tartracina, y que un 35.7% de los sensibles a tartracina también lo eran a la aspirina (72).

Gibson describe un 61.5% de enfermos sensibles a tartracina que también lo eran a la aspirina y un 29% de enfermos sensibles al a.a.s. que tenían test de provocación positivo con tartracina (158).

Para Giménez Camarasa (164), el 69.2% de los enfermos sensibles a tartracina tenían historia compatible con sensibilidad al a.a.s..

Juhlin encuentra que de 8 enfermos con urticaria y/o asma sensible a la aspirina, 7 tenían test de test de provocación positivo con tartracina (171).

Ortolani describe que el 22.2% de las urticarias sensibles al a.a.s. lo eran también a tartracina, y que un 66.6% de las sensibles a tartracina, lo eran también a la aspirina (122); resultados que coinciden con los de Settipane (173).

Ros (133) encuentra una sensibilización cruzada entre a.a.s. y colorantes azo en general de alrededor de un 35%. Para Thune, el 23.9% de las urticarias crónicas, excluyendo las físicas son sensibles a tartracina y aspirina (152).

En el presente trabajo hemos encontrado que el 50% de los enfermos sensibles a tartracina lo eran también al a.a.s. y que el 44% de los sensibles a la aspirina presentaban asimismo test de provocación positivo con tartracina. De los enfermos testados, un 6% eran sensibles a ambas sustancias.

Estos resultados concuerdan bastante con lo encontrado por otros autores confirmando la existencia de una asociación a nivel clínico entre la sensibilización al a.a.s. y a la tartracina, al menos en lo que respecta a la urticaria crónica idiopática y urticaria recurrente.

Como ya se comentó en la introducción, se ha intentado explicar la existencia de estas reacciones cruzadas en base a la naturaleza pirazolónica de la tartracina y a un posible papel sobre la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos o sobre la agregación plaquetaria, aunque no hay ni mucho menos estudios definitivos en este aspecto.

B. ESTUDIO DE MEDIADORES.

1. HISTAMINA.

El único trabajo que hemos encontrado sobre modificación de los niveles de histamina tras la provocación con tartracina ha sido el de Murdoch, que demuestra un aumento en los niveles plasmáticos y en orina durante la provocación con tartracina en enfermos con urticaria (211).

En nuestro trabajo hemos podido objetivar un aumento significativo en los niveles de histaminemia a los 60 y 120 minutos tras la provocación oral con tartracina en enfermos con urticaria sensible a la misma. Incluso en enfermos con urticaria no sensible a tartracina hemos observado un discreto aumento en los niveles de histaminemia a los 120 minutos tras la provocación.

A este efecto se podría llegar, al menos teóricamente, bien por una acción histaminoliberadora directa o bien tras la activación de otros sistemas que conduzcan de forma indirecta a la liberación de mediadores del mastocito.

Aunque no se ha podido demostrar un efecto histaminoliberador directo de la tartracina, Wojnar propone que esta sustancia, al igual que ciertos AINE, puede estimular la liberación de histamina inducida por alérgeno en los basófilos de enfermos alérgicos por un mecanismo desconocido (209).

También hemos encontrado que los niveles basales de histaminemia son menores en el grupo de urticarias tanto las sensibles como las no sensibles a tartracina (aunque en en este caso de forma no significativa) con respecto a los valores del grupo control. Estos resultados coinciden con los de Hernández García (165) y podría ser debido a un consumo de esta sustancia, aunque también parece existir en los enfermos con urticaria crónica un defecto en las primeras fases de la liberación de histamina, de mecanismo desconocido, que podría explicar estos niveles bajos en éstos enfermos con respecto a los sanos (28); quizás este defecto pudiera estar acentuado en los enfermos sensibles a tartracina.

En cuanto a estudios con otros aditivos, Meggs encuentra que en enfermos con mastocitosis sistémica se produce un aumento en los niveles de histaminemia tras la provocación con metabisulfito sódico (102).

Ortolani también encuentra un aumento en los niveles de histamina en el moco nasal de los enfermos con rinitis sensibles a metabisulfito sódico tras la provocación con el mismo (212).

2. COMPLEMENTO.

Berrens, en 1.985, sugiere que compuestos de bajo peso molecular de origen natural o no, podrían provocar una activación del sistema del complemento por la vía alternativa bien directamente o de forma indirecta tras la activación de la vía intrínseca de la coagulación y de la fibrinólisis, p.ej. a través de una activación del factor XII, kallicreína o plasmina (30).

Así, al menos teóricamente, podrían actuar algunos aditivos; para ello se apoyaba en que compuestos como polisulfatos o dextransulfatos, relacionados químicamente con la tartracina, activan el factor XII.

Además, Voigtlander demostró que la provocación oral con tartracina en un paciente con urticaria crónica, provocaba un consumo in vivo de C1, C2, C4, y C3 (213).

En nuestro trabajo, hemos podido comprobar como en enfermos con urticaria sensible a tartracina se produce, tras la provocación oral con la misma, un consumo a los 60 y 120 minutos de C3 y Factor B, no modificándose los niveles de C4; esto apoyaría la hipótesis de que tras la ingesta de tartracina se produce, en los enfermos con urticaria sensibles a la misma, una activación de la vía alternativa del complemento.

Excepto el comentado arriba de Voigtlander, no hemos encontrado en la literatura trabajos que estudien el efecto in vivo de la tartracina sobre el sistema del complemento en enfermos con urticaria; hay algunos trabajos que estudian la acción del a.a.s. sobre este sistema en enfermos con urticaria con resultados discordantes, pues mientras que Doeglas no encuentra participación del complemento (149), Voigtlander encuentra una activación del mismo por la vía clásica (214).

3. PREKALIKREINA.

Los estudios sobre el posible papel de la kalikreína en algunos tipos de urticaria se remontan hasta 1.969, año en que Juhlin y Michaelsson demuestran una reacción cutánea a la kalikreína en enfermos con urticaria crónica idiopática mayor a la de los controles, proponiendo como causa la existencia de un déficit de algún inhibidor de la kalikreína en este tipo de enfermos; esto provocaría una activación del sistema kinina-kalikreína que participaría en la génesis de la misma (24).

Esta hipótesis la apoyaban con estudios en los que demostraban un efecto terapéutico de un inhibidor de la kalikreína como el Trasylol en enfermos con urticaria crónica y angioedema (26).

Estudios posteriores de Michaelsson (27) y Doeglas (32) apuntan en el mismo sentido.

En nuestro trabajo, no hemos objetivado modificaciones estadísticamente significativas en los niveles de prekalikreína en el plasma de los enfermos con urticaria crónica sensible a tartracina tras la provocación con la misma.

En otro trabajo nuestro anterior, tampoco encontramos modificaciones en los niveles de kalikreinemia tras la provocación con tartracina en asmáticos sensibles (129).

Pensamos que estos resultados no descartan la posible participación del sistema de las kininas en este tipo de procesos, pues hay que tener en cuenta que la cortísima vida media de estas sustancias dificulta enormemente el diseño de trabajos in vivo así como la interpretación de los resultados obtenidos.

Por otra parte, tampoco se puede descartar el que exista una activación local a nivel del órgano de choque (en este caso la piel) que no se correlacione con cambios a nivel sistémico.

4. DERIVADOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

La aparente existencia de sensibilizaciones cruzadas entre el a.a.s. y la tartracina descrita por varios autores y confirmada en este trabajo, así como la formación de un metabolito de naturaleza pirazolónica a nivel intestinal tras la ingesta de tartracina, nos indujo a intentar determinar si, al igual que sucede con los AINE, existe una interferencia de la tartracina sobre los metabolitos del ácido araquidónico.

En estudios anteriores, Gerver llega a la conclusión de que ni la tartracina ni su metabolito principal (el ácido sulfanílico), actúan sobre la ciclooxygenasa, tromboxanosintetasa, ni sobre la acylhidrolasa; por tanto, su acción en enfermos intolerantes sería diferente a la del a.a.s. u otros AINE (126).

Sin embargo, Gallagher encuentra que niveles farmacológicos de tartracina no afectan la agregación plaquetaria inducida por derivados del ácido araquidónico, pero que el ácido sulfanílico sí lo hace (127).

En nuestro estudio, no hemos objetivado modificaciones in vivo en los niveles séricos de tromboxano B₂, prostaglandina E₂ ni prostaglandina F_{2α}, tras la provocación oral con tartracina en enfermos con urticaria sensible a la misma.

Solo encontramos un aumento significativo en los niveles de leucotrieno B₄ a los 120 minutos de la provocación. Esta sustancia tiene un efecto quimiotáctico, potenciador de la adherencia y degranulación de leucocitos y de aumento en la permeabilidad vascular, por lo que se le puede suponer como posible participante en la patogenia de reacciones urticariales.

Estos resultados pensamos que no son concluyentes, pues hay que tener en cuenta la dificultad de diseñar protocolos válidos para el estudio de los metabolitos del ácido araquidónico ya que se sintetizan a nivel local, se metabolizan muy rápidamente, y se encuentran en cantidades muy escasas (22).

X. CONCLUSIONES.

1. Los aditivos constituyen un factor desencadenante a tener en cuenta en los enfermos etiquetados de urticaria crónica o recurrente idiopáticas.
2. En nuestra serie, un 33% de los pacientes con urticaria crónica o recurrente idiopáticas presentaron test de provocación positivos al menos a un aditivo.
3. No hay diferencias en cuanto a edad ni sexo en el grupo de enfermos con urticaria crónica o recurrente sensibles a algún aditivo con respecto a lo encontrado en las urticarias en general.
4. La incidencia de test de provocación a aditivos positivos es mayor mientras menos tiempo lleve el enfermo asintomático.
5. La incidencia de provocaciones positivas con los distintos aditivos fue:

Tartracina	15.7%	Metabisulfito potásico	15.7%
A.a.s.	14.3%	Glutamato sódico	11.7%
Amarillo naranja	11.7%	Eritrosina	7.8%
BHA	7.8%	BHT	5.9%
Acido sórbico	5.9%	Salicilato sódico	5.9%
Benzoato sódico	4%	Nitrito sódico	2%
6. Confirmamos la existencia de sensibilizaciones cruzadas entre la tartracina y el a.a.s. en enfermos con urticaria crónica o recurrente.

7. Creemos conveniente la inclusión de baterías de provocación con aditivos en el estudio de los enfermos con urticaria crónica o recurrente, aunque no exista en principio una relación aparente con factores dietéticos.

8. En enfermos con urticaria sensible a tartracina se produce, tras la ingesta vía oral de la misma, un aumento en los niveles de histaminemia que podría ser debido a un efecto histaminoliberador o ser secundario a la activación de otros sistemas que conduzcan indirectamente a la degranulación de mastocitos y basófilos con la consiguiente liberación de mediadores.

9. En enfermos con urticaria sensible a tartracina, tras la administración vía oral de la misma, se produce una activación del complemento por la vía alternativa.

10. Queda por determinar cual de estos efectos se produce de forma primaria y cual secundaria, o si ambos se producen simultáneamente.

11. No hemos objetivado modificaciones in vivo de los niveles de prekalicreína tras la provocación con tartracina en enfermos con urticaria sensible a la misma aunque, por las dificultades que plantea su estudio, ésto no descarta su participación.

12. En general, tampoco hemos evidenciado cambios en los metabolitos derivados del ácido araquidónico tras la provocación con tartracina, excepto un aumento en los niveles de Leucotrieno B₄. Al igual que con las kininas, ésto no descarta la participación de éste sistema por la dificultad de diseñar estudio in vivo válidos para el mismo.

Hemos intentado determinar la importancia de la intolerancia a los aditivos alimentarios como posible desencadenante de un número mayor o menor de los brotes de enfermos con urticaria crónica o recurrente etiquetados previamente como idiopáticos. Así como confirmar o no la existencia de reacciones cruzadas entre tartracina y a.a.s. en estos enfermos.

También quisimos investigar el mecanismo patogénico de estas reacciones estudiando para ello posibles cambios, tras la provocación con tartracina, en los niveles de histamina, C3, C4, factor B, prekaliceína, PGE2, PGF2 α , LCB4, y TxB2.

En 51 enfermos con urticaria crónica o urticaria recurrente etiquetados previamente como idiopáticos; se realizó un test de provocación oral a simple ciego y controlado con placebo (lactosa), utilizando cápsulas de gelatina opacificadas con óxido de titanio, con una batería de aditivos.

Encontramos un 33% de enfermos con algún test positivo y una incidencia de positividades para cada aditivo de: tartracina 15.7%, metabisulfito potásico 15.7%, a.a.s. 14.3%, glutamato sódico 11.7%, amarillo naranja 11.7%, eritrosina 7.8%, BHA 7.8%, BHT 5.9%, ácido sórbico 5.9%, salicilato sódico 5.9%, benzoato sódico 4% y nitrito sódico 2%.

Existió una asociación estadísticamente significativa entre la sensibilidad al a.a.s. y a la tartracina.

La incidencia de test positivos fue mayor mientras menos tiempo llevaba el enfermo asintomático.

Posteriormente seleccionamos tres grupos de tres enfermos cada uno; uno de enfermos con urticaria crónica y con test de provocación positivo con tartracina, otro de enfermos con urticaria crónica y test de provocación negativo con tartracina, y un tercero de controles sanos.

Tras una dieta de supresión de aditivos de 48 horas, se realizó una primera determinación basal, posteriormente se administró una dosis de 20 mgs. de tartracina realizándose nuevas determinaciones a los 60 y 120 minutos.

En los enfermos sensibles a tartracina encontramos unos niveles de histaminemia basal significativamente menores que en los otros grupos, con un aumento significativo a los 60 y 120 minutos tras la administración de tartracina.

En cuanto a los valores de C3 y factor B, disminuyeron de forma significativa tras la administración de tartracina en enfermos sensibles, lo cual supone una activación de la vía alternativa del complemento. No encontramos cambios en los niveles de C4, por lo que no parece existir participación directa de la vía clásica.

No encontramos modificaciones en los niveles de prekalicreína.

En cuanto a los derivados del ácido araquidónico, excepto un aumento de los niveles de LB4 en el grupo de enfermos sensibles a tartracina tras la provocación, no encontramos modificaciones en el resto de los metabolitos estudiados (PGE2, PGF2 α , TxB2).

Esto no descarta una participación de estos sistemas en este tipo de reacciones por la dificultad en el diseño de estudios válidos in vivo de estas sustancias.

XII. BIBLIOGRAFIA.

1.- CHAMPION, R.H.; HIGUET, A.S.: "Investigation and management of chronic urticaria and angioedema". *Clin. Exp. Dermatol.* 7, pp. 291-300, 1982.

2.- DOMINGUEZ LAZARO, A.R.; GARCIA CUBERO, A; RODRIGUEZ MOSQUERA, M.: "Urticaria y edema angioneurótico". En: *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo V*, pp. 37-63. Editado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 1986.

3.- HERNANDEZ GARCIA, J.: "Urticaria y Angioedema". Editado por CEA, Madrid, 1988.

4.- KAPLAN, A.P.: "Urticaria y Angioedema". In: *Allergy: principles and practice. 2ª Edition, Vol.II*, pp. 1341-1360. Ed. by Middleton, E.; Reed, Ch. E.; Ellis, E.F. Mosby Co. St. Louis, 1983.

5.- LEDO POZUETA, A.; HINOJOSA MACIAS, M; CASTRO TORRES, A.; HERNANDEZ GARCIA, J.; HARTO CASTAÑO, A.L.: "Actualidad en Alergología: Urticaria". Ed. por Fundación Ciencia y Medicina. Madrid, 1987.

6.- MATHEWS, K.P.: "Urticaria and angioedema". *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, pp. 1-14, 1983.

7.- METZGER, W.J.: "Urticaria, angioedema and idiopathic anaphylaxis". In: *Allergic diseases: diagnosis and management.*

3ª Edition, pp. 440-458, Ed. by Patterson, R. Lippincott Co. Philadelphia, 1985.

-
- 8.- PECOUD, A.R.; GENTON, C.: "Outcome of 83 adults with chronic urticaria and angioedema". *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, p. 128, 1983.
- 9.- SHEFFER, A.L.; HORAN, R.F.: "Conceptos actuales sobre urticaria y angioedema". *Allergy Proceedings*, Vol.III, nº 6, pp. 56-60, 1989.
- 10.- SMITH, L.; WRAY, B.B.; STAFFORD, C.T.: "Outcome of patients with chronic urticaria and angioedema". *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, suppl. abstract nº 159, 1983.
- 11.- YECIES, L.D.; KAPLAN, A.P.: "Urticaria". In: Parker, pp. 1283-1315.
- 12.- HARRIS, A.; TWAROG, F.J.; GEHA, R.S.: "Chronic urticaria in childhood: natural course and ethiology". *Annals of Allergy*, 51, pp. 161-165, 1983.
- 13.- KAUPPINEN, K.; JUNTUNEN, K.; LANKI, H.: "Urticaria in children: retrospective evaluation and follow-up". *Allergy*, 39, pp. 469-472, 1984.
- 14.- DAVIS, K.C.; MEKORI, Y.A.; KOHLER, P.F.; SHOCKET, A.L.: "Possible role of diet in delayed pressure urticaria. Preliminary report". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 77, nº 4, pp. 566-569, 1986.

-
- 15.- PLAUT, M.; LICHTENSTEIN, L.M.: "Cellular and chemical basis of the allergic inflammatory response. Component parts and control mechanism". In: *Allergy: principles and practice*. 2ª Edition, pp. 119-146. Ed. by Middleton, E.; Reed, Ch.E.; Ellis, E.F. Mosby Co. St. Louis, 1983.
- 16.- WASSERMANN, S.I.: "Biochemical mediators of allergic reactions". In: *Allergic diseases: diagnosis and management*. 3ª Edition, pp. 86-101. Ed. by Patterson, R. Lippincott Co. Philadelphia, 1985.
- 17.- LEWIS, T.: "The blood vessels of de human skin and their responses". Ed. by Shaw and sons. London, 1927.
- 18.- HEAVEY, D.J.; KOBZA-BLACK, A.; BARROW, S.E.; CHAPPELL. C.G.; GREAVES, M.W.; DOLLERY, C.T.: "Prostaglandin D2 and histamine release in cold urticaria". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 3, pp. 458-461, 1986.
- 19.- KAPLAN, A.P.; HORAKOVAZ, Z.; KATZ, S.I.: "Assesment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria". *J. Allergy Clin. Immunol.* 61, p.350, 1978.
- 20.- MACLOUF, J.; BORGÉAT, P.; GRANGE, M.J.; WAUTIER, J.L.; CAEN, J.P.: "Prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Función en enfermedades cardiovasculares, en las reacciones alérgicas y en la inflamación". *La Presse Medicale*, Vol. 3, nº 4, pp. 200-205, 1984.

-
- 21.- NINNEMANN, J.L.: "Prostaglandins in inflammation and disease". *Immunolgy Today*, Vol. 5, nº 6, pp. 173-175, 1984.
- 22.- "Prostaglandins and Immunity". Review. *Immunology Today*, Vol. 5, nº 6, pp. 170-173, 1984.
- 23.- STENSON, W.F.; SNIDER, D.E.; PARKER, Ch.W.: "Prostaglandins and other arachidonic metabolites". In: *Allergy: principles and practice*. 2ª Edition, pp. 653-669. Ed. by Middleton, E.; Reed, Ch.E.; Ellis, E.F. Mosby Co. St. Louis, 1984.
- 24.- PLESKOW, W.W.; CHENOWETH, D.E.; SIMON, R.A.; STEVENSON, D.D.; CURD, J.G.: "The absence of detectable complement activation in aspirin-sensitive asthmatics patients during aspirin challenge". *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, p. 462, 1983.
- 25.- JUHLIN, L.; MICHAELSSON, G.: "Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in helthy subjects and in patients with urticaria". *Acta Derm. Venereol.* 49, p. 26, 1969.
- 26.- JUHLIN, L.; MICHAELSSON, G.: "Use of a kallikrein inhibitor in the threatment of urticaria and hereditary angioneurotic edema". *Acta Derm. Venereol.* 49, p. 37, 1969.

-
- 27.- MICHELSSON, G.: "Chronic urticaria. A clinical study with special reference to vascular reactions mediated by the kallikrein-bradykinin system". *Acta Derm. Venereol.* 49, pp. 404-416, 1969.
- 28.- KERN, F.; LICHTENSTEIN, L.M.: "Defective release in chronic urticaria". *J. Clin. Invest.* 57, p. 1369, 1976.
- 29.- SZCEKLIK, A.: "Adverse reactions to aspirin and NSAD" *Annals of allergy* Vol. 59, Part. II, pp. 113-118, 1987.
- 30.- BERRENS, L.: "Aditivos o sustancias o extractos alérgicos que interaccionan con el sistema del complemento". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergología e Immunología Clínica. pp. 157-159, Barcelona, 1985.
- 31.- THARP, M.D.; THIRLBY, J.; SULLIVAN, T.J.: "Gastrin induces release from human cutaneous mast cells". *J. Allergy Clin. Immunol.* 74, p. 159, 1984.
- 32.- DOEGLAS, H.M.G.; BIEUMINK, E.: "Protease inhibitors in plasma of patients with chronic urticaria". *Arch. Derm.* 111, pp. 979-985, 1975.
- 33.- SIMOPOULUS, A.P.; GOLDBLATT, M.J.: "Symposium proceedings on adverse reactions to food and food additives". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 87, nº 1, pp. 125-127, 1986.

34.- SLOAN, A.E.; POWERS, M.E.: "A perspective on popular perceptions of adverse reactions to food." *J. Allergy Clin Immunol.* Vol. 78, nº 1, pp. 127-133, 1986.

35.- ANDERSON, J.A.: "Introducción. Alergia alimentaria, ciencia y razón". *Allergy Proceedings* Vol. 1, nº 2, pp. 12-15, 1987.

36.- ANDERSON, J.A.: "The establishment of common language concerning adverse reactions to food and food additives". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, pp. 140-144, 1986.

37.- METCALFE, D.D.: "Food hypersensitivity". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 73, nº 6, pp. 749-762, 1984.

38.- METCALFE, D.D.: "Abordaje práctico de rutina para el diagnóstico de reacciones adversas frente a alimentos". *Allergy Proceedings*, Vol. 1, nº 3, pp. 17-21, 1987.

39.- SAMPSON, H.A.: "Differential diagnosis in adverse reactions to foods". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, pp. 212-219, 1986.

40.- CLAYTON, D.E.; BUSSE, W.: "Anaphylaxis to wine". *Clin. Allergy* 10, pp. 341-343, 1980.



41.- WARING, N.P.; DAUL, C.B.; DE SHAZO, R.D.; MC CANTS, M.L.; LEHRER, S.B.: "Hipersensitivity to ingested crustacea: clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp sensitive individuals". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 76, nº 3, pp. 440-445, 1985.

42.- SAMPSON, H.A.: "Hipersensibilidad a los alimentos como factor patogénico en la dermatitis atópica". *Allergy Proceedings*, Vol. 1, nº 2, pp. 22-30, 1987.

43.- WALKER-SMITH : "Gastrointestinal allergies". *Annals of Allergy*, Vol. 53, pp. 630-636, 1984.

44.- FERGUSON, A.; ZIEGLER, K.; STROBEL, S.: "Gluten intolerance (Coeliac disease)". *Annals of Allergy*, Vol. 53, pp. 637-642, 1984.

45.- BOCK, S.A.; MAY, CH.D.: "Adverse reactions to food caused by sensitivity". In; *Allergy: principles and practice*. 2ª Edition, Vol. II, pp. 1415-1427. Ed. by Middleton, E.; Reed, Ch.E.; Ellis, E.F. Mosby Co. St. Louis, 1983.

46.- OLIVE PEREZ, A.; CASANOVAS VERGES, M.: "Urticarias producidas por contaminantes micóticos alimentarios". En Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85 de la Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica, pp. 57-62, Barcelona, 1985.

47.- MC NEISH, A.S.: " Enzymatic maduration of the gastrointestinal tract and its relevance to food allergy and intolerance in infancy". *Annals of Allergy*, Vol. 53, pp. 643-648, 1984.

48.- ROSSI, E.; LENTZE, M.J.: " Clinical significance of enzymatic deficiencies in the gastrointestinal tract with particular reference to lactasa deficiency". *Annals of Allergy*, Vol. 53, pp. 649-656, 1984.

49.- CRAYTON, J.W.: " Adverse reactions to foods: relevance to psychiatric disorders". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, part II, pp. 243-250, 1986.

50.- MAY, CH.D.: "Defined versus ill-defined syndromes associated with food sensitivity". *J. Allergy. Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, part II, pp. 144-148, 1986.

51.- PANUSH, R.S.: " Delayed reactions to foods. Food allergy and rheumatic disease". *Annals of Allergy*. Vol. 56, pp. 500-503, 1986.

52.- YUNGINGER, J.W.: "Proper application of available laboratory tests for adverse reactions to foods and food additives". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, part II, pp. 220-223, 1986.

53.- JOHANSSON, S.G.O.; DANNAEUS, A.; LILJA, G.: " The relevance of anti-food antibodies for the diagnosis of food allergy". *Annals of Allergy*, Vol. 53, pp. 665-672, 1984.

54.- OEHLING, A.; ONA, J.; TRENTO, H.; SANZ, M.L.; DOMINGUEZ, M.A.: "The diagnostic value of the histamine release test in food allergy". *Allergol. et Immunopathol.* Vol. 12, nº 6, pp. 439-448, 1984.

55.- ATKINS, F.M.: "A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in adults". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, part II, pp. 174-182. 1986.

56.- BOCK, S.A.: "A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to food in children". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1 part II, pp. 165-174, 1986.

57.- CADAHIA GARCIA, A.: "Provocación oral con cápsulas". Libro de Ponencias del II Symposium Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, pp. 49-50, Madrid, 1987.

58.- ROSENHALL, L.: "Evaluation of intolerance to analgesics preservatives and food colorants with challenge tests"., *Eur. J. Respir. Dis.* Vol. 63, pp. 410-419, 1982.

59.- BUSINCO, L.; BENINCORI, N.; CANTANI, A.: "Epidemiology, incidence and clinical aspects of food allergy". *Annals of Allergy*, Vol. 53, pp. 615-622, 1984.

60.- BOCK, S.A.: "Historia natural de las reacciones adversas frente a alimentos". *Allergy Proceedings*, Vol. 1, nº 2, pp. 15-21, 1987.

-
- 61.- BOLETIN OFICIAL DEL ESTADO: Decreto 336/75. Madrid, 11 de Marzo de 1976.
- 62.- REJANO NAVARRO, L.: "Aditivos alimentarios: necesidad y control". En *Tecnología de alimentos: economía, calidad y salud pública*, pp. 115-126. Editado por Díaz Alonso, A.C.; Crespo, I.; Cano Muñiz, G. Córdoba, 1988.
- 63.- SUÑE, J.M.: "Legislación actual sobre aditivos farmaceuticos". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 173-178, Barcelona, 1985.
- 64.- DARRINGTON, H.: "Additives in the food industry". Ed. by Food Manufacture, 1987.
- 65.- MC WEENY, D.J.: "The chemical behaviour of food additives". *Proc. Nutr. Soc.* Vol. 38, p. 129, 1979.
- 66.- "Listas positivas de aditivos alimentarios". Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1989.,
- 67.- "Anteproyecto de ley del Medicamento". Consejo General de Colegios Farmaceuticos. Madrid, Mayo de 1985.

68.- BARROSO PEREZ, C.: "Justificación de la utilización de aditivos en la formulación terapéutica". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 23-29, Barcelona, 1985.

69.- ALVAREZ CUESTA, E.; ALCOVER, R.; SAINZ, T.; ANAYA, M.; GARCIA, D.: "Especialidades farmaceuticas que contienen tartracina". Allergol. et Immunopathol. Vol. 9, nº 1, pp. 45-54, 1981.

70.- MAKOL, G.M.; PINNAS, J.L.: "Angioedema and urticaria associated with yellow dye in medications". Arizona Medicine. Vol. 38, nº 2, pp. 79-81, 1980.

71.- BOTEY SALA, J.: "Introducción". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Socieda Catalana de Alergia e Inmmunología Clínica. pp. 11-15, Barcelona, 1985.

72.- ESEVERRI, J.L.; MARIN, A.; BOTEY, J.: "Colorantes en patología alérgica pediátrica". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 131-144, 1985.

73.- CADAHIA, A.: "Colorantes en la patología alérgica del adulto". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 77-118, Barcelona, 1985.

-
- 74.- " *Guía de aditivos, conservantes y colorantes en alimentación*". 3ª Edición. Ediciones Obelisco. Barcelona, 1985.
- 75.- MENDEZ MATEU, I.: "Legislación actual sobre aditivos alimentarios". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 161-172, Barcelona, 1985.
- 76.- IBERO BORRA, M.: "Toxicología y aditivos". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad catalana de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 31-37, Barcelona, 1985.
- 77.- MUNRO, I.C.: "The ingredients of foods: how they are tested and why they are selected". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, part II, pp. 133-139, 1986.
- 78.- CHAFEE, S.H.; SETTIPANE, G.A.: "Asthma caused by FD & C approved diet". *J. Allergy*, Vol. 40, pp. 65-72, 1967.
- 79.- ROSENHALL, L.: "Hypersensitivity to analgesics, preservatives and food colorants in patients with asthma or rhinitis". *Acta Univ. Ups.* Vol. 269, pp. 1-117, 1977.
- 80.- PRENNER, B.M.; STEVENS, J.J.: "Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite". *Ann. Allergy*, Vol. 37, pp. 180-182, 1976.

81.- FREEDMAN, B.J.: "Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks". *Clin. Allergy*. Vol. 7, pp. 407-415, 1977.

82.- STEVENSON, D.D.; SIMON, R.A.: "Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatics subject". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 68, nº 1, pp. 26-32, 1981.

83.- JAMIESON, D.M.; MARGARET, F.G.; WRAY, B.B.; RUSELL, J.: "Metabisulfite sensitivity; case report and literature review". *Annals of Allergy*. Vol. 54, pp. 115-121, 1985.

84.- WOLF, S.I.; NICKLAS, R.A.: "Sulfite sensitivity in a seven year old child". *Annals of Allergy*. Vol. 54, pp. 420-423, 1985.

85.- YANG, W.H.; PURCHASE, E.C.R.: "Adverse reactions to sulfites; current review". *Can. Med. Assoc. J.* pp. 133-865, 1985.

86.- HOSEN, H.: "Specific immunological therapy with the sulfite chemicals". *Journal of Asthma*. Vol. 24, nº 4, pp. 219-221, 1987.

87.- SIMON, R.A.: "Adverse reactions to drug additives". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 74, nº 4, pp. 623-630, 1984.

88.- BUCLEY, C.E.; SALTZMAN, H.A.; SEIKER, H.O.: "The prevalence and degree of sensitivity to ingested sulfites". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 75, p. 144, 1985.

89.- HERNANDEZ GARCIA, J.: "Incidencia de broncoespasmo agudo tras la ingestión de metabisulfito sódico en pacientes con asma bronquial intrínseco corticodependiente". Libro de Ponencias del II Symposium Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 33-39, Madrid, 1987.

90.- COOK, R.D.: "Hipersensibilidad al sulfito" En: *Problemas clínicos en asma y alergia*. pp. 280-284. Bukstein, D.A. y Strunk, R.C. Ed. Salvat. Barcelona, 1986.

91.- SETTIPANE, G.A.: "Adverse reactions to sulfites in drugs and foods". *J. Am. Acad. Derm.* Vol. 10, pp. 1077-1080, 1984.

92.- SETTIPANE, G.A.: "Fármacos que contienen sulfitos. Una nueva recopilación". *Allergy Proceeding*. Vol. 1, nº 2, pp. 9-11, 1987.

93.- TWAROG, F.J.; LEUNG, D.Y.: "Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulfite)". *J.A.M.A.* pp. 248, pp. 2030-2032, 1982.

94.- JUSTE PICON, S.; BLANCO CARMONA, J.G.: "Provocaciones con sulfitos en pacientes con asma bronquial". Libro de Ponencias al II Symposium Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica . pp. 45-48. Madrid, 1987.

95.- RUBIO SOTES, M.: "Asma inducido por sulfitos: provocación con bisulfito sódico diluido". Libro de Ponencias del II Symposium Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, pp. 41-48. Madrid. 1987.

96.- SIMON, R.A.: "Reacciones adversas a aditivos alimentarios". Allergy Proceedings, Vol. 1, nº 2, pp. 45-55, 1987.

97.- SIMON, R.A.: "Sulfite sensitivity". Annals of Allergy, Vol. 59, pp. 100-105, 1987.

98.- SIMON, R.A.: "Sulfite sensitivity". Annals of Allergy, Vol. 56, pp. 281-288, 1986.

99.- SIMON, R.A.; WASSERMANN, S.I.: "IgE mediated sulfite sensitive asthma".

100.- YANG, W.H.; PURCHASE, E.C.R.; RIVINGTON, R.N.: "Positive skin tests and Praustnitz-Küstner reactions in metabisulfite sensitive subjects". J. Allergy Clin. Immunol. Vol. 79, nº 3, pp. 443-449, 1986.

101.- SPRENGER, J.D.; ALTMAN, M.D.; KOENIG, J.; PIERSON, W.E.: "Simultaneous sulfite and sulfur dioxide (SO₂) sensitivity". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 75, p. 144, 1985.

102.- MEGGS, W.J.; ATKINS, F.M.; WRIGHT, R.H.; FISHMAN, M.; KALINER, M.A.; METCALFE, D.D.: "Sulfite challenges in patients with systemic mastocytosis or unexplained anaphylaxis". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 75, p. 144, 1985.

103.- GERSHWIN, M.E.; OUGH, C.; BOCH, A.; FLETCHER, M.P.; NAGY, S.M.; TUFT, D.S.: "Grand rounds: adverse reactions to wine". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 75, pp. 411-420, 1985.

104.- BELLANTI, J.A.: "Sulfite sensitivity and the practicing allergist". *Ann. Allergy.* Vol. 54, p. 375, 1985.

105.- BUSH, R.K.; TAYLOR, S.L.; BUSSEN, W.: "A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 78, nº 1, pp. 191-202, 1986.

106.- JACOBSEN, D.W.; SIMON, R.A.; SINGH, M.: "Sulfite oxidase deficiency and cvobalamin protection in sulfite-sensitive asthmatics". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 73, p. 135, 1984.

107.- STEVENSON, D.D.; SIMON, R.A.: "Sulfites and asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 74, nº 4, pp., 469-472, 1984.

108.- SPEER, K.: "The management of childhood asthma". p. 23. Ed. by Charles C. Thomas. Springfield, Illinois. 1958.

109.- SAMTER, M.; BEERS, R.F.: " Intolerance to aspirin: clinical studies and considerations of its pathogenesis". Ann. Inter. Med. Vol. 68, pp. 975-983, 1968.

110.- STEVENSON, D.D.; SIMON, R.A.; LUMRY, W.R.; MATTHESON, D.A.: "Adverse reactions to tartrazine". J. Allergy Clin. Immunol. Vol. 78, pp. 182-191, 1986.

111.- FARR, R.S.; SPECTOR, S.L.; WANGAARD, C.H.: "Evaluation of aspirin and tartrazine idiosyncrasy". J. Allergy Clin Immunol. Vol. 64, p. 667, 1979.

112.- SETTIPANE, G.A.; PUDUPAKKAM, R.K.: "Aspirin intolerance III: subtypes, familial occurrence and cross reactivity with tartrazine". J. Allergy Clin Immunol. Vol. 56, pp. 215-221, 1975.

113.- STENIUS, B.S.M; LEMOLA, M.: "Hypersensitivity to acetylsalicylic acid (ASA) and tartrazine in patients with asthma". Clin. Allergy, Vol. 6, p. 119, 1976.

114.- WEBER, R.W.; HOFFMAN, M.; RAINE, D.A.; NELSON, H.S.: "Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azodyes, non-azodyes and preservatives in a population of perennial asthmatics". J. Allergy Clin. Immunol. Vol. 64, nº 1, pp. 32-37, 1979.

115.- DAZA, J.C.; ORTA, J.C.; ARAGON, R.; GUARDIA, P.; CHAPARRO, A.; CONDE, J.: "Provocación bronquial con tartrazina en asmáticos". Comunicación al II Symposium Nacional de la sociedad Española de alergia e Inmunología Clínica. Madrid, 1987.

116.- MORALES, M.C.; BASOMBA, A.; PELAEZ, A.; GARCIA, I.; CAMPOS, A.: "Challenge tests with tartrazine in patients with asthma associated with intolerance to analgesics (ASA-triad). Clin. Allergy, Vol. 15, pp. 55-59, 1985.

117.- JOHNSON, H.M.; SMITH, B.G.; KAUFFMAN, P.E.: "Tartrazine: solid-phase RIA studies of an azo dye implicated in allergy reactions". Proc. Soc. Exper. Biology & Med. Vol. 150, p. 278, 1975.

118.- LOCKEY, S.D.: "Allergic reactions due to FD & C yellow nº 5, tartrazine, an aniline dye use as a coloring and identifying agent in various steroids". Ann. Allergy. Vol. 17, pp. 719-721, 1959.

119.- COLLINS-WILLIAMS, S.C.: "Intolerance to additives". Ann. Allergy. Vol. 51, pp. 315-316, 1983.

120.- CRZELEWSKA-RZYMOWSKA, I.; SZMIDT, M.; KOWALSKY, M.L.; ROZNIECKI, J.: "Sensitivity and tolerance to tartrazine in aspirin-sensitive asthmatics". Allergol et Immunopathol. Vol. 14, nº 1, pp. 31-36, 1986.

121.- MORALES AMODEO, C.: "Pruebas de provocación con tartracina en asmáticos sensibles al a.a.s.". Libro de Ponencias al II Symposium Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, pp. 83-88. Madrid, 1987.

122.- ORTOLANI, C.; PASTORELLO, E.; LURAGHI, M.I.; DELLA TORRE, T.; BELLANI, M.; ZANUSSI, C.: "Diagnosis of intolerance to food additives". *Ann. Allergy*. Vol. 53, pp. 587-591, 1984.

123.- SPECTOR, S.L.; FARR, R.S.: "Aspirin idiosyncrasy: asthma and urticaria". In: *Allergy: principles and practice*. p. 1249. Middleton, E.; Reed, C.E.; Ellis, E.F. Mosby Co. 2ª Ed. St. Louis, 1983.

124.- VANE, J.R.: "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs". *Nature*. Vol. 231, p. 232, 1971.

125.- GOETZL, E.J.; VALACER, D.J.; PAYAN, D.G.; WONG, M.Y.S.: "Abnormal responses to aspirin of leukocyte oxygenation of arachidonic acid in adults with aspirin intolerance". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 77, nº 5, pp. 693-697, 1986.

126.- GERVER, J.G.; PAYNE, N.A.; OELZ, O.; NIES, A.S.; OATES, J.A.: "Tartrazine and the prostaglandin system". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 63, nº 4, pp. 289-294, 1979.

127.- GALLAGHER, J.S.; SPLANSKY, G.L.; BERNSTEIN, I.L.: "Inhibition of platelet aggregation by tartrazine and a pyrazolone analogue in normal and allergic individuals". *Clin. Allergy*. Vol. 10, pp. 683-690, 1980.

128.- GUARDIA, P.; NAVARRO, A.; SANCHEZ, P.; ORTA, J.C.; DAZA, J.C.; MONTESEIRIN, F.J.; CONDE, J.: "Tartracina y liberación de histamina en asmáticos". Comunicación presentada al II Symposium Nacioanl de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Madrid, 1987.

129.- ORTA, J.C.; SANCHEZ, P.; NAVARRO, A.; DAZA, J.C.; GUARDIA, P.; CONDE, J.: "Tartracina y niveles de kalicreína en asmáticos". Comunicación presentada al II Symposium Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Madrid, 1987.

130.- BERNSTEIN, I.L.; JOHNSON, C.L.; GALLAGHER, J.S.; ARCHER, D.; JOHNSON, H.: "Are tartrazine reactions mediated by IgE?". Abstrac of paper presented at the 34th. annual meeting of the American Academy of Allergy. Phenix. Arizona. *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 61, p. 191, 1978.

131.- GENTON, C.; FREI, P.C.; PECOUD, A.: "Value of oral provocation tests with aspirin and food additives in the routine investigation of asthma and chronic urticaria". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 76, nº 1, pp. 40-45, 1985.

132.- ALLEN, D.H.; DELOHERY, J.; BAKER, G.: "Monosodium l-glutamate induced asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 80, nº 4, pp. 530-537, 1987.

133.- GARRIGA, M.M.; METCALFE, D.D.: "Aspartame intolerance". *Ann. Allergy.* Vol. 61, nº 2, pp. 63-69, 1988.

134.- GLEICH, G.J.; SACHS, M.I.; O'CONNELL, E.J.: "Hypersensitivity reactions induced by foods". In: *Parker*, 1261-1282.

135.- KWOK, R.H.M.: "Chinese-restaurant syndrome". *N. Eng. J. Med.* Vol. 278, p. 796, 1968.

136.- SCHAUMBURG, G.H.; BYCK, R.; GERST, R.; MASHAM, J.H.: "Monosodium l-glutamate" its pharmacology and role in the Chinese restaurant syndrome". *Science.* Vol. 163, p. 862, 1969.

137.- SETTIPANE, G.A.: "Síndromes de los restaurantes". *Allergy Proceedings*, Vol. 1, nº 3, pp. 36-43, 1987.

138.- COCHRAN, J.W.; COCHRAN, A.H.: "Monosodium glutamate. The Chinese restaurant syndrome revisited". *J.A.M.A.* Vol. 252, p. 899, 1984.

139.- FISHERMAN, E.W.; COHEN, G.: "Chemical intolerance to butylated-hydroxyanisole (BHA) and butylated-hydroxytoluene (BHT) and vascular response as an indicator and monitor of drug intolerance". *Ann. Allergy*. Vol. 31, p. 126, 1973.

140.- NAGEL, J.E.; FUSCALDO, J.T.; FIREMAN, P.: "Paraben allergy". *J.A.M.A.* Vol. 237, pop. 1594-1595, 1977.

141.- JUHLIN, L.: "Incidence of intolerance to food additives". *International Journal of Dermatology*. Vol. 19, pp. 548-551, 1980.

142.- ORTA CUEVAS, J.C.: "Urticaria crónica por aditivos y mediadores implicados". Ponencia presentada en la IV Reunión Conjunta de la Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica y la Asociación de Alergólogos e Inmunólogos del Sur. Granada, 1989.

143.- COZZO, M.; MARIN, A.; ESEVERRI, J.L.; BOTEY, J.: "Sulfitos en patología alérgica pediátrica". *Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin.* Vol. 3, Suppl. 1, p. 35, 1988.

144.- NAVARRO, C.; BOTEY, J.; BOTEY, E.; MARIN, A.; ESEVERRI, J.L.: "Urticaria y angioedema por antioxidantes (BHA-BHT)". *Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin.* Vol. 5, nº 3, pp. 133-138, 1990.

145.- SONIN, L.; PATTERSON, R.: "Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 75, nº 1, part I, pp. 67-69, 1985.

146.- SCWARTZ, H.J.; SHER, T.H.: "Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 75, p. 525, 1985.

147.- SCHWARTZ, H.J.: "Sensitivity to ingested metabisulfites: variations in clinical presentations". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 71, pp. 487-489, 1983.

148.- DESMOND, R.E.; TRAUTLEIN, M.D.: "Tartrazine (FD & C yellow # 5) anaphylaxis: a case report". *Annals of Allergy*, Vol. 46, pp. 81-82, 1981.

149.- DOEGLAS, H.M.: "reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria including the physical urticarias". *Br. J. Dermatol.* Vol. 93, pp. 135-144, 1975.

150.- HANNUKSELA, M.; LAHTI, A.: "Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis". *International Journal of Dermatology*, Vol. 25, pp. 178-180, 1986.

151.- MICHAELSSON, G.; JUHLIN, L.: "Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs". *British Journal of Dermatology*, Vol. 88, pp. 525-532, 1973.

152.- THUNE, P.; GRANHOLT, A.: "Provocation tests with antiphlogistica and food additives in recurrent urticaria". *Dermatologica*, Vol. 151, pp. 360-367, 1975.

153.- KULCZYCKY, A.Jr.: "Aspartame-induced urticaria". *Ann. Int. Med.* Vol. 104, p. 207, 1986.

154.- LOCKEY, S.D.: "Hypersensitivity to tartrazine (FD & C yellow nº 5) and other dyes and additives presented in foods and farmaceutical products". *Ann. Allergy*. Vol. 38, p. 206, 1977.

155.- LOCKEY, S.D.: "Reactions to hidden agents in foods, beverages and drugs". *Ann. Allergy*. Vol. 29, p. 461, 1971.

156.- LOCKEY, S.D.: "Sensitizing prperties of food additives and other comercial products". *Ann. Allergy*. Vol. 30, p. 638, 1972.

157.- DOEGLAS, H.M.G.: "Dietary treatment of patients with chronic urticaria and intolerance to aspirin and food additives". *Dermatologica*, Vol. 154, pp. 308-310, 1977.

158.- GIBSON, A.; CLANCY, R.: "management of chronic idiopathic urticaria by the identification and exclusion of dietary factors". *Clin. Allergy*. Vol. 10, pp. 699-704, 1980.

159.- KEMP, A.S.; SCHEMBRI, G.: "An elimination diet for chronic urticaria of childhood". *The Medical Journal of Australia*, Vol. 143, pp. 234-235, 1985.

160.- ROS, A.M.; JUHLIN, L.; MICHAELSSON, G.: "A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes". *Br. J. Dermatol.* Vol. 95, pp. 19-24, 1976.

161.- RUDZKI, E.; CZUBALSKI, K.; GRZYWA, Z.: "Detection of urticaria with food additives intolerance by means of diet". *Dermatologica*, Vol. 161, pp. 57-62, 1980.

162.- VERSCHAVE, A.; STEVENS, E.; DEGREEF, H.: "pseudo-allergen free diet in chronic urticaria". *Dermatologica*, Vol. 167, pp. 256-259, 1983.

163.- WARIN, R.P.; SMITH, R.J.: "Challengue test battery in chronic urticaria". *Br. J. Dermatol.* Vol. 94, pp. 401-406, 1976.

164.- GIMENEZ CAMARASA, J.M.: "Urticaria crónica: test de provocación". *Med. Cut. I.L.A.* Vol. 6, pp. 441-448, 1976.

165.- HERRNANDEZ, J.; NEGRO, J.M.; GARCIA, F.J.; PAGAN, J.A.: "Conservantes en patología alérgica del adulto". *Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica.* pp. 63-75, 1985.

166.- HERNANDEZ, J.; NEGRO, J.M.; GARCIA, F.J.; PAGAN, J.A.: "Reacciones adversas a conservantes alimentarios". *Allergol. et Immunopathol.* Vol. 14, nº 1, pp. 55-63, 1986.

167.- IBERO, M.; ESEVERRI, J.L.; BARROSO, C.; BOTEY, J.: "Dyes, preservatives and salicylates in the induction of food intolerance and for hypersensitivity in children". *Allergol. et Immunopathol.* Vol. 10, nº 4, pp. 263-268, 1982.

168.- JUHLIN, L.: "Additives and chronic urticaria". *Ann. Allergy.* Vol. 59, 119-123, 1987.

169.- JUHLIN, L.: "Diagnostic methods for reactions to food additives". *Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de alergia e Inmunología Clínica*, pp. 47-56. Barcelona, 1985.

170.- JUHLIN, L.: "Recurrent urticaria : clinical investigation of 330 patients". *Br. J. Dermatol.* Vol. 104, pp. 132-134, 1983.

171.- JUHLIN, L.; MICHAELSSON, G.; ZETTERSTROM, O.: "Urticaria and asthma induced by food and drugs additives in patients with aspirin hypersensitivity". *J. Allergy. Clin. Immunol.* Vol. 50, nº 2, 92-98, 1972.

172.- MARIN, A.; ESEVERRI, J.L.; BOTEY, J.: "Conservantes en patología alérgica pediátrica". *Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica*. pp. 119-129. Barcelona, 1985.

171.- JUHLIN, L.; MICHAELSSON, G.; ZETTERSTROM, O.: "Urticaria and asthma induced by food and drugs additives in patients with aspirin hypersensitivity". *J. Allergy. Clin. Immunol.* Vol. 50, nº 2, 92-98, 1972.

172.- MARIN, A.; ESEVERRI, J.L.; BOTEY, J.: "Conservantes en patología alérgica pediátrica". Libro de la Jornada Internacional de Clausura del Curso 84-85. Sociedad Catalana de Alergia e Inmunología Clínica. pp. 119-129. Barcelona, 1985.

173.- SETTIPANE, G.A.; CHAFEE, F.H.; PSTMAN, M.; LEVINE, M.I.; SAKER, J.H.; BARRICK, R.H.; NICHOLAS, S.S.; SCHWARTZ, H.I.; HONSINGER, R.W.; KLEIN, D.E.: "Significance of tartrazine sensitivity in chronic urticaria of unknown etiology". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 57, pp. 541-546, 1976.

174.- WARIN, R.P.; SMITH, R.J.: "Role of tartrazine in chronic urticaria". *British Medical Journal*, Vol. 284, pp. 1443-1444, 1982.

175.- VALVERDE, E.; VICH, J.M.; GARCIA-CALDERON, J.V.; GARCIA-CALDERON, P.A.: "In vitro stimulation of lymphocytes in patients with chronic urticaria induced by additives and foods". *Clin. Allergy.* Vol. 10, pp. 691-698, 1980.

176.- WECK, A.L.: "Pathophysiologic mechanism of allergic and pseudoallergic reactions to food, food additives and drugs". *Ann. Allergy*. Vol. 53, pp. 583-586, 1986.

177.- WELIKY, N.; HEINER, D.C.; TAMURA, H.; ANDERSON, S.: "Tartrazine specific IgD and IgE antibodies". Abstract of paper presented to the 34th. annual meeting of the American Academy of Allergy. Phenix, Arizona. *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 61, p. 191, 1978.

178.- WELIKI, N.; HEINER, D.C.; TAMURA, H.; ANDERSON, S.; STENIUS, B.; GERMAN, D.; HOWLEY, C.D.; LOCKEY, S.D.: "Correlation of tartrazine hipersensitivity with specific serum IgD levels". *Inmmunol. Commun.* Vol. 8, pp. 65-71, 1979.

179.- GIMENEZ-CAMARASA, J.M.G.: "Acute contact urticaria". *Contact Dermatitis*, Vol. 8, pp. 347-348, 1982.

180.- OSMUNDSEN, P.E.: "Contact urticaria from nickel and plastic additives (Butylhydroxitoluene, oleylanide)". *Contact Dermatitis*, Vol. 6, pp. 452-454, 1980.

181.- WARING, R.P.; SMITH, R.J.: "Chronic urticaria investigations with patcha test and challenge test". *Contact Dermatitis*, Vol. 8, pp. 117-121, 1982.

182.- CLEMMENSEN, O.; HJORTH, N.: "Perioral contact urticaria from sorbic acid and benzoic acid in a salad dressing". *Contact Dermatitis*, Vol. 8, pp. 1-6, 1982.

183.- CRIEP, L.H.: "Allergic vascular purpura". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 48, p. 7, 1971.

184.- KUBBA, R.; CHAMPION, R.H.: "Anaphylactoid prupura caused by tartrazine and benzoates". *Br. J. Dermatol.* Vol. 93, suppl. II, p. 61, 1975.

185.- MICHAELSSON, G.; PETTERSON, L.: "Purpura cuased by food and drug additives". *Arch. Dermatol.* Vol. 109, p. 49. 1974.

186.- SCHORR, W.F.: "The skin and chemicals additives of foods". *Arch. Dermatol.* Vol. 105, p. 131, 1972.

187.- ROELEVED, C.G.; VAN KETEL, W.G.: "Positive patch test tothe azo dye tartrazine". *Contact Dermatitis.* Vol. 2, p. 180, 1976.

188.- FISHER, D.A.: "Hand dermatitis: a baker's dozen". *Cutis*, Vol. 29, pp. 214-221, 1982.

189.- HANNUKSELA, M.; HAAHTELA, T.: "Hypersensitivity reactions to food additives". *Allergy.* Vol. 42, pp. 561-575, 1987.

190.- LEVANTINE, A.; ALMEYD, J.: "Cutaneous reactions to food and drug additives". *Br. J. Dermatol.* Vol. 91, pp. 359-362, 1974.

191.- THOREN, K.; MEDING, B.; NORDLINDER, R.; BELIN, L.: "Contact dermatitis and asthma from reactives dyes". *Contact Dermatitis.* Vol. 15, pp. 186-193, 1986.

192.- LAMBERG, S.I.: "A new photosensitizer. The artificial sweetener cyclamato". *J. Am. Med. Assoc.* Vol. 201, pp. 747-750, 1967.

193.- ALMEYDA, J.; LEVANTINE, A.: "Drug reactions XVI. Lichenoid drug eruptions". *BR. J. Dermatol.* Vol. 85, pp. 604-607, 1971.

194.- DERBES, V.J.: "The fixed eruption". *J. Am. Med. Assoc.* Vol. 190. pp. 765-766, 1964.

195.- COLLIN-WILLIAMS, C.: "Clinical spectrum of adverse reactions to tartrazine". *Journal of Asthma.* Vol. 23, nº 3, pp. 139-143, 1985.

196.- FEINGOLD, B.: "Why your child is hyperactive". *Randon House.* New York. 1975.

197.- FEINGOLD, B.; GERMAN, D.F.; BRAHAM, B.M.; SIMMERS, E.: "Annual Convention of the American Medical Asociation Presentation)". *New York.* 1973.

-
- 198.- LIPTON, M.A.; MAYO, J.P.: "Diet and hyperkinesia; an update". *J. Am. Dietetic Assoc.* Vol. 83, pp. 132-134, 1983.
- 199.- MAHER, T.J.: "Natural food constituents and food additives. The pharmacologic connection". *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 79, nº 3, pp. 413-422, 1987.
- 200.- MANCINI, G.; CARONARA, A.O.; HEREMANS, J.F.: "Immunochemical quantitation of antigens by simple-radial immunodiffusion". *Immunochemistry.* Vol. 2, pp. 235-254, 1965.
- 201.- FARAJ, B.A.; GOTTLIEB, G.R.; CAMP, V.M.; KUTNER, M.; LOLLIES, P.: "Development of a sensitive radioassay of histamine for in vitro allergy testing". *J. Nucl. Med.* Vol. 25, p. 56, 1984.
- 202.- WITT, I.; SVENDSEN, L.: "Plasma kallikrein aktuelle diagnostik". Boehringer Mannheim, 1977.
- 203.- SOULIER, J.P.; GOZIN, D.: "Improved methods to assay contact activation". *Proc. of the Satellite Symposium of the 7th. Inter. Congress of Pharmacology.* Paris, 1978. Ed. by Haberdhard, G.L., Hamburg; Pergamon Press, Oxford and New York, 1979.
- 204.- LEWIS, R.A.: "Radioimmunoassay for leukotriene B₄". *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 79, p. 7904, 1982.

205.- GRANSTROM, E.; KINDAHL, H.: "Radioimmunoassay of prostaglandins and thromboxanes". Arch. in Prostaglandins and Thromboxanes Researches Vol. 5, p. 119, 1978.

206.- LAHTI, A.; HANNUKSELA, M.: "Is benzoic acid really harmful in cases of atopy and urticaria?". Lancet. Vol. 1, p. 1055, 1981.

207.- BOTEY, J.; IBERO, M.; MALET, A.; MARIN, A.; ESEVERRI, J.L.: "Aspirininduced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non-atopic children". Annals of Allergy. Vol. 53, pp. 265-267, 1984.

208.- WOJNAR, R.J.; HEARN, T.; STRARKWEATHER, S.: "Augmentation of allergic histamine release from human leukocytes by non-steroidal antiinflammatory analgesic agents". J. Allergy Clin. Immunol. Vol. 66, p. 37, 1980.

209.- SPEER, F.; F.A.C.A.; DENISON, T.R.; BAPTIST, J.E.: "Aspirin allergy". Ann. Allergy. Vol. 46, nº 3, pp. 123-126, 1981.

210.- MURDOCH, I.; POLLOCK, E.; YOUNG, M.H.; LESSOF, : "Mediator studies in food additive-induced urticaria: a case report". Abstract de Comunicaciones presentadas a la Reunión Anual de la Asociación Española de Alergia e Inmunología Clínica. Revista Española de Alergia e Inmunología Clínica. Vol. 2, nº 2, p. 214, 1987.

211.- ORTOLANI, M.D.; MIRONE, M.D.; FONTANA, M.D. ET AL.: "Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitis patients". *Ann. Allergy*. Vol. 59, part II, pp. 106-112, 1987.

212.- VOIGTLANDER, V.; HANSCH, G.M.; ROTHER, V.: "Effects of aspirin on complement in vivo". *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* Vol. 61, p. 145, 1980.

213.- VOIGTLANDER, V.; HANSCH, G.; ROTHE, V.: "Acetylsalicylic acid intolerance: a possible role of complement". *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* Vol. 66, suppl. 1, p. 154, 1981.

TABLA I: Mejoría con dieta libre de colorantes y benzoatos..	102
TABLA II: Provocaciones con aditivos en urticaria crónica...	104
TABLA III: Distribución de los grupos por edad y sexo.....	123
TABLA IV: Incidencia de tests positivos y edad.....	132
TABLA V: Incidencia de tests positivos y sexo.....	133
TABLA VI: Relación entre el período asintomático previo y la incidencia de tests positivos.....	134
TABLA VII: Incidencia de positividades.....	135
TABLA VIII: Asociación tartracina\ a.a.s.....	136
TABLA IX: Niveles de histamina.....	139
TABLA X: Niveles de C3.....	143
TABLA XI: Niveles de C4.....	147
TABLA XII: Niveles de Factor B.....	151
TABLA XIII: Niveles de Prekalicreína.....	155
TABLA XIV: Niveles de Leucotrieno B4.....	159
TABLA XV: Niveles de Tromboxano B2.....	163
TABLA XVI: Niveles de Prostaglandina F2 α	167
TABLA XVII: Niveles de Prostaglandina E2.....	171

XIV. INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Metabolismo del ácido araquidónico.....	36
FIGURA 2: Vías de activación del complemento.....	42
FIGURA 3: Vías derivadas del Factor Hageman (HF).....	45
FIGURA 4: Interrelación entre las vías dependientes del HF...48	
FIGURA 5: Factores patogénicos en la urticaria.....	58
FIGURA 6: Hipotética forma de actuación de los aditivos....	107
FIGURA 7: Incidencia de tests positivos.....	131
FIGURA 8: Incidencia de tests positivos y edad.....	132
FIGURA 9: Incidencia de tests positivos y sexo.....	133
FIGURA 10: Tiempo asintomático previo y positividades.....	134
FIGURA 11: Distribución de positividades.....	135
FIGURA 12: Asociación tartracia\ a.a.s.....	136
FIGURA 13: Niveles de histaminemia en el grupo control.....	140
FIGURA 14: Niveles de histaminemia en el grupo Tart.-.....	140
FIGURA 15: Niveles de histaminemia en el grupo Tart.+.....	141
FIGURA 16: Niveles de histaminemia en los tres grupos.....	141
FIGURA 17: Niveles de C3 en el grupo control.....	144
FIGURA 18: Niveles de C3 en el grupo Tart.-.....	144
FIGURA 19: Niveles de C3 en el grupo Tart.+.....	145
FIGURA 20: Niveles de C3 en los tres grupos.....	145
FIGURA 21: Niveles de C4 en el grupo control.....	148
FIGURA 22: Niveles de C4 en el grupo Tart.-.....	148
FIGURA 23: Niveles de C4 en el grupo Tartr.+.....	149
FIGURA 24: Niveles de C4 en los tres grupos.....	149
FIGURA 25: Niveles de factor B en el grupo control.....	152
FIGURA 26: Niveles de factor B en el grupo Tart.-.....	152
FIGURA 27: Niveles de factor B en el grupo Tart.+.....	153

FIGURA 28: Niveles de factor B en los tres grupos.....	153
FIGURA 29: Niveles de prekalicreína en el grupo control.....	156
FIGURA 30: Niveles de prekalicreína en el grupo Tart.-.....	156
FIGURA 31: Niveles de prekalicreína en el grupo Tart.+.....	157
FIGURA 32: Niveles de prekalicreína en los tres grupos.....	157
FIGURA 33: Niveles de leucotrieno B4 en el grupo control....	160
FIGURA 34: Niveles de leucotrieno B4 en el grupo Tart.-.....	160
FIGURA 35: Niveles de leucotrieno B4 en el grupo Tart.+.....	161
FIGURA 36: Niveles de leucotrieno B4 en los tres grupos.....	161
FIGURA 37: Niveles de tromboxano B2 en el grupo control.....	164
FIGURA 38: Niveles de tromboxano B2 en el grupo Tart.-.....	164
FIGURA 39: Niveles de tromboxano B2 en el grupo Tart.+.....	165
FIGURA 40: Niveles de tromboxano B2 en los tres grupos.....	165
FIGURA 41: Niveles de prostaglandina F2 α en el grupo control	168
FIGURA 42: Niveles de prostaglandina F2 α en el grupo Tart.-.	168
FIGURA 43: Niveles de prostaglandina F2 α en el grupo Tart.+.	169
FIGURA 44: Niveles de prostaglandina F2 α en los tres grupos.	169
FIGURA 45: Niveles de prostaglandina E2 en el grupo control.	172
FIGURA 46: Niveles de prostaglandina E2 en el grupo Tart.-.	172
FIGURA 47: Niveles de prostaglandina E2 en el grupo Tart.+.	173
FIGURA 48: Niveles de prostaglandina E2 en los tres grupos..	173

I. CERTIFICADO.....	2
II. DEDICATORIA.....	4
III. AGRADECIMIENTOS.....	6
IV. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	9
V. INTRODUCCION.....	11
A. URTICARIA Y ANGIOEDEMA.....	12
1. DEFINICION.....	12
2. HISTORIA.....	13
3. HISTOPATOLOGIA.....	14
4. CLINICA.....	15
5. ETIOLOGIA.....	18
6. PATOGENIA.....	29
B. REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS.....	59
1. DEFINICION.....	59
2. CLASIFICACION.....	63
3. DIAGNOSTICO.....	73
4. HISTORIA NATURAL.....	78
C. ADITIVOS EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA.....	79
1. ADITIVOS.....	79
2. PATOLOGIA RELACIONADA CON LOS ADITIVOS.....	90
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	112
VII. MATERIAL Y METODOS.....	117
A. TEST DE PROVOCACION.....	118
1. PACIENTES.....	118
2. ADITIVOS.....	119
3. METODOLOGIA.....	120

B. ESTUDIO DE MEDIADORES.....	122
1. PACIENTES.....	122
2. RECOGIDA DE MUESTRAS.....	124
3. DETERMINACION DE MEDIADORES.....	125
C. ANALISIS ESTADISTICO.....	127
VIII. RESULTADOS.....	128
A. TEST DE PROVOCACION.....	129
B. ESTUDIO DE MEDIADORES.....	137
1. HISTAMINA.....	137
2. C3.....	142
3. C4.....	146
4. FACTOR B.....	150
5. PREKALICREINA.....	154
6. LEUCOTRIENO B4.....	158
7. TROMBOXANO B2.....	162
8. PROSTAGLANDINA F2 α	166
9. PROSTAGLANDINA E2.....	170
IX. DISCUSION.....	174
A. TEST DE PROVOCACION.....	175
1. TARTRACINA.....	184
2. METABISULFITO POTASICO.....	187
3. AC. ACETIL SALICILICO.....	188
4. GLUTAMATO SODICO.....	190
5. AMARILLO NARANJA.....	191
6. ERITROSINA.....	192
7. BHA\BHT.....	193
8. ACIDO SORBICO.....	194

9. SALICILATO SODICO.....	195
10. BENZOATO SODICO.....	196
11. NITRITO SODICO.....	197
12. COMENTARIOS GENERALES.....	198
13. ASOCIACION TARTRACINA\A.A.S.....	201
B. ESTUDIO DE MEDIADORES.....	204
1. HISTAMINA.....	204
2. COMPLEMENTO.....	206
3. PREKALICREINA.....	208
4. DERIVADOS DEL AC. ARAQUIDONICO.....	210
X. CONCLUSIONES.....	212
XI. RESUMEN.....	216
XII. BIBLIOGRAFIA.....	220
XIII. INDICE DE TABLAS.....	254
XIV. INDICE DE FIGURAS.....	256
XV. INDICE GENERAL.....	259

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

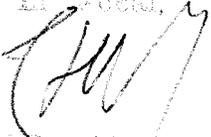
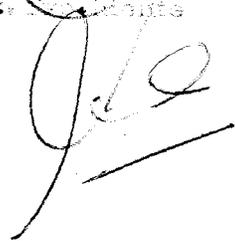
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar el Tesis Doctoral de

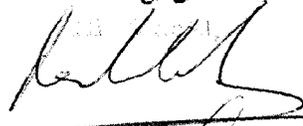
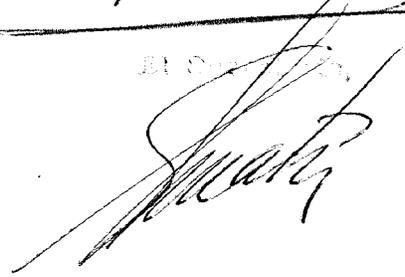
D. Jose Carlos Ochoa Cuevas

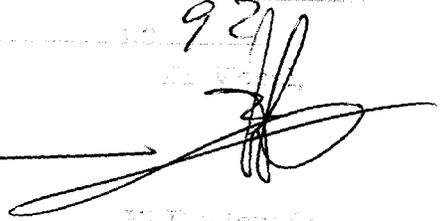
sobre Aportación al Estudio de la Importancia de los
aditivos alimentarios en la industria horaria y nutri-
ciana Apud Recidivante

acordó e aprobó la calificación de APTO CUM LAUDE

Sevilla, 10 de abril de 1972

El Vocal,

El Presidente,


El Vocal,

El Vocal,


El Vocal,

El Vocal,
