

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

15
29

ESTUDIO DOBLE CIEGO COMPARATIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE LA CETIRIZINA VS. TERFENADINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de especialista en Dermatología

P R E S E N T A :

Dra. María Antonieta Sánchez Galeana

Jefe de Servicio:
Dr. Amado Saúl Cano

Asesor de Tesis:
Dra. Gladys León Dorantes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I.	Resumen	1
II.	Introducción	2
III.	Urticaria Crónica Idiopática	4
	Definición	4
	Clasificación	5
	Epidemiología	5
	Patogenia	8
	Cuadro Clínico	17
	Diagnóstico	18
	Histopatología	18
	Tratamiento	18
	Antihistamínicos	19
	Terfenadina	22
	Cetirizina	23
IV.	Estudio	33
	Objetivos	33
	Material y Métodos	33
	Resultados	37
V.	Discusión	40
VI.	Conclusiones	43
VII.	Iconografía	58
VIII	Bibliografía	61

I. RESUMEN

La Urticaria Crónica Idiopática es un padecimiento frecuente, - ya que constituye alrededor del 1 a 2% de la consulta dermatológica, afectando sobre todo a adultos jóvenes. El manejo de la misma es un reto, debido a su origen idiopático.

Se han utilizado diversas medidas para su control, entre las -- que destacan el uso de antihistamínicos, que por lo general producen somnolencia, deteriorando la calidad de vida de los pacientes.

En un intento de encontrar el antihistamínico ideal, se realizó un estudio doble ciego comparativo entre cetirizina y terfenadina pa ra el control de estos pacientes. Se incluyeron 32 pacientes, 9 hom bres y 23 mujeres, con edad promedio de 34.5 años, con un tiempo de - evolución promedio de 4.8 años, los cuales presentaban más de tres - ataques de urticaria a la semana.

Los pacientes se integraron en dos grupos, el grupo 1 recibió - cetirizina 10 mg. cada 24 horas, y el grupo 2, terfenadina 60 mg. ca da 12 hrs. La duración del estudio fue de 6 semanas. En ambos grupos se obtuvo mejoría clínica, sin embargo, cetirizina superó significa tivamente a la terfenadina ($P=0.0317$). En relación a las reacciones_ adversas la somnolencia fue el síntoma más frecuente y el grupo de_ cetirizina mostró una incidencia mayor, pero nunca interfirió con la actividad diaria del paciente.

II. INTRODUCCION

La urticaria crónica es una enfermedad que puede afectar severamente la calidad de vida de los pacientes.

Así por ejemplo; en los Estados Unidos de Norteamérica más del 20% de la población está afectada por este problema y de ellos el 80% es de origen idiopático. Si bien la histamina no es el único mediador de esta condición, se acepta que es el principal; por lo anterior los antihistamínicos H1 constituyen uno de los principales recursos terapéuticos en su manejo. Desafortunadamente aunada a su eficacia, ocurren efectos adversos como somnolencia principalmente, que puede tener impacto en la calidad de vida de los pacientes bajo tratamiento.

Por lo anterior, recientemente se han desarrollado una nueva generación de antihistamínicos no sedantes con igual o mayor eficacia que los inicialmente empleados como la difenhidramina o la clorfeniramina, pero con menores efectos indeseables.

Un ejemplo de este tipo de nuevos antihistamínicos es la cetirizina, que es el principal metabolito de la hidroxicina. Este fármaco tiene potentes efectos antihistamínicos sin tener afinidad por otro

tipo de receptores, su producción de metabolitos es baja, así como - su penetración al sistema nervioso central.

Diversos estudios clínicos han reportado la efectividad y seguridad de la cetirizina en el manejo de diversos procesos alérgicos - como el asma, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica. También ha sido empleada en diversos tipos de urticaria, entre ellos la crónica idiopática.

El propósito de este trabajo es revisar algunos aspectos generales de la URTICARIA CRONICA IDIOPATICA con especial énfasis en el manejo de ésta. con el fin de comparar resultados previos a un ensayo clínico realizado en nuestro medio.

III. URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

DEFINICION:

La urticaria crónica está definida por la duración del cuadro clínico, considerándose crónica cuando ésta es mayor de 6 semanas para algunos, y de 12 semanas para otros (1,2,3). Si no se encuentra la causa que le dió origen se denomina idiopática (1,2,3,4). Independientemente de su etiología la urticaria es un tipo de reacción inmediata (tipo I ó anafiláctica ó dependiente de IgE), que resulta de la liberación inducida por antígenos de sustancias vasoactivas de los mastocitos y basófilos sensibilizados por un anticuerpo del tipo IgE específico.

Los signos clínicos aparecen rápidamente después del contacto del individuo sensibilizado al antígeno (1). Esto produce edema de la dermis superficial, y dilatación de los vasos sanguíneos, que se traduce clínicamente en ronchas pruriginosas (urticaria). Si el tejido celular subcutáneo y mucosas se comprometen se manifiesta como angiodema. En este último también puede encontrarse afectado el tracto respiratorio y gastrointestinal (2).

CLASIFICACION:

Existe gran diversidad de clasificaciones de la urticaria, en donde se toman en cuenta diferentes puntos de vista, como etiología (Cuadro 1) (4), duración (aguda y crónica), o bien aspectos patogénicos (Cuadro2) (2). Como se puede observar en las clasificaciones por etiología y por mecanismos patogénicos, la urticaria crónica idiopática corresponde a la última categoría de ambas.

EPIDEMIOLOGIA:

Las urticarias en general son padecimientos muy frecuentes, ya que llegan a afectar a cerca del 20% de la población general, y de éstos el 80% son de origen idiopático, en especial las de tipo crónico (5,6); ocurren con mayor frecuencia después de la adolescencia, en la tercera y cuarta décadas de la vida; afectan a ambos sexos con igual frecuencia (4), sin embargo en la urticaria crónica idiopática se ha observado una mayor frecuencia en las mujeres (1). Por otro lado, 1 a 2% de la consulta dermatológica general corresponde a urticaria o angioedema (7).

CUADRO No. 1

Clasificación etiológica de la Urticaria (4)

1. Reacciones a drogas.
2. Alimentos
3. Alergenos (ingeridos, inhalados, o por contacto)
4. Reacciones Transfusionales
5. Infecciones e Infecciones
6. Picaduras o Mordeduras de Insectos
7. Agentes Físicos: Urticaria al frío
Urticaria colinérgica
Dermografismo
Urticaria a la presión
Angioedema vibratorio
Urticaria solar
Urticaria acuagénica
Urticaria al calor
8. Enfermedades Sistémicas: Enfermedad del suero
Enfermedades del tejido conectivo
Vasculitis urticarianas
Endocrinopatías
Mastocitosis
Neoplasias
9. Enfermedades Hereditarias: Angioedema hereditario
Urticaria al frío familiar
Deficiencia de carboxipeptidasa
Deficiencia de inactivador de C3b
Amiloidosis con sordera y urticaria
10. Factores Psicológicos
11. Urticaria Crónica Idiopática

CUADRO No. 2

Clasificación Patogénica de la Urticaria (2)

I. Dependiente de ICE

- a) Diátesis atópica
- b) Sensibilización a un antígeno específico
(polen, alimentos, drogas, hongos, helmintos, etc.)
- c) Física:
(dermografismo, frío, luz colinérgica, vibratoria)

II. Mediada por Complemento

- a) Angioedema hereditario
- b) Angioedema adquirido con enfermedad linfoproliferativa
- c) Vasculitis necrotizante
- d) Enfermedad del suero
- 3) Reacciones a productos de sangre

III. Urticaria Inmoológica.

- a) Agentes liberadores directos de células cebadas:
(opiacos, antibióticos, curare, medios de contraste)
- b) Agentes que probablemente alteran el metabolismo del ácido araquidónico:
(aspirinas, agentes antiinflamatorios no esteroides, colorantes, azoados y benzoatos)

IV. Urticaria Crónica Idiopática.

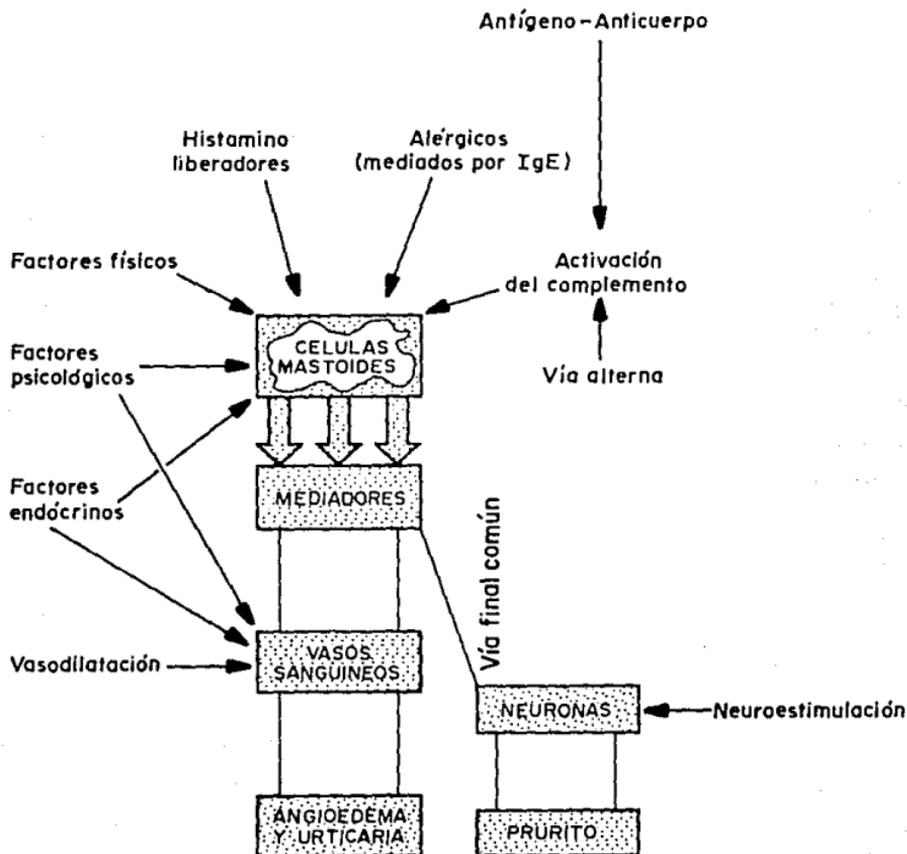
PATOGENIA:

Los mecanismos que ocurren en la respuesta de tipo urticaria no están aún claramente bien definidos, tanto procesos inmunológicos -- (activados por IgE o complemento) como no inmunológicos pueden ser responsables, pero el resultado común de ambas vías es la liberación de diversos mediadores principalmente por la célula cebada, aunque -- también pueden involucrarse otras células como los basófilos, neutrófilos, eosinófilos y plaquetas (Esquema 1) (8).

Los mastocitos ó células cebadas son encontrados en los órganos ricos en tejido conectivo, y en mayor proporción en la piel, tracto_ gastrointestinal y respiratorio. En promedio en la piel se encuentran de 7000 a 12000 mastocitos por mm^3 , varían en forma y tamaño, tienen un núcleo unilobulado, nucleolo bien diferenciado y numerosos gránulos metacromáticos, propiedad que se debe a su contenido de heparina (9,10). Los gránulos de los mastocitos humanos contienen histamina, factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos, también enzimas como la arilsulfatasa, betaglucuronidasa, glucosaminidasa y proteasas (11,12). Más recientemente también se han encontrado leucotrieno B₄, factor activador plaquetario y varios péptidos no caracterizados (13).

NO INMUNOLOGICOS

INMUNOLOGICOS



Esquema 1. - Patogénesis de la urticaria

Los basófilos y células mastoides comparten algunas características en común como la de tener gránulos metacromáticos intracitoplásmicos de color amarillo y rosa, y el de presentar receptores para IgE. Dichos gránulos difieren de los de las células mastoides porque se encuentran en menor número, son de mayor tamaño y se encuentran más separados. Los mediadores derivados de los gránulos son histamina, hidrolasas ácidas y kaliceína (13,14).

Los neutrófilos son células fagocíticas con un papel particular en la ingestión y en la eliminación de organismos piógenos comunes. Cuando se ponen en contacto con partículas que no son susceptibles de fagocitosis, entonces secretan sus gránulos y enzimas por exocitosis. Los neutrófilos contienen dos tipos de gránulos, los azurófilos que contienen mieloperoxidasas, proteasas neutras e hidrolasas ácidas, y los gránulos específicos que contienen lactoferrina, activadores de C5, colagenasas y lisozimas (13,15). Existen reportes bien documentados de que en los eventos tempranos de la respuesta inflamatoria mediada por IgE existe infiltración de neutrófilos en la piel de pacientes afectados de urticaria, situaciones semejantes ocurren en el pulmón en el caso de asma (13).

Los eosinófilos son derivados de la médula ósea y están caracterizados por contener grandes gránulos citoplasmáticos que son ricos

en peroxidasa y en proteínas básicas, como la proteína básica mayor, proteínas catiónicas de eosinófilos y neurotoxinas, la membrana del eosinófilo produce Leucotrieno C4, Factor activador plaquetario y productos de la lipooxigenasa (13,16), que son particularmente importantes para el daño a los tejidos principalmente en el asma bronquial. Tienen receptores para IgE, IgG y fragmentos activados del complemento (13).

Las plaquetas son derivados de los megacariocitos y contienen una gran cantidad de gránulos, aunque ellos juegan un papel esencial en la coagulación de la sangre, también contienen sustancias que pueden actuar como mediadores de la inflamación. Las plaquetas también pueden generar metabolitos del ácido araquidónico como prostaglandinas y productos de la lipoxigenasa. Los gránulos de las plaquetas también contienen enzimas proteolíticas y sustancias catiónicas que aumentan la permeabilidad vascular. Otros gránulos contienen cuerpos densos que contienen ADP y la amina vasoactiva 5-hidroxitriptamina.

Las plaquetas pueden ser activadas por colágena, trombina, y ADP en adición con el factor activador plaquetario. Este último es derivado de los basófilos, células mastoides, macrófagos, eosinófilos y probablemente por complejos antígeno anticuerpo. En estudios recientes se ha demostrado que las plaquetas tienen baja afinidad por

los receptores de IgE, esto sugiere que estas células pueden sensibilizarse específicamente en enfermedades alérgicas, en forma similar a las células mastoides, basófilos y macrófagos. La importancia de esta observación no es clara, pero se sugiere que las plaquetas pueden amplificar la respuesta alérgica (13,17).

Los macrófagos secretan numerosas enzimas y mediadores que son importantes en el inicio y en la regulación de reacciones inflamatorias. Los gránulos de los macrófagos contienen enzimas líticas como proteasas, hidrolasas agentes no lisosomales, activadores del plasmínógeno, elastasas, colagenasas, componentes del complemento, interleucinas e interferones. En la superficie de los macrófagos se encuentran receptores para IgE, IgG y complemento (13).

Los linfocitos T se activan al reconocer al antígeno presentado por los macrófagos, los cuales procesan al antígeno. Esta interacción promueve la diferenciación en linfoblastos y proliferación de células T, con la secreción de mediadores llamados linfocinas. Otras células presentadoras de antígeno incluyen las células B, células endoteliales y células dendríticas.

El reconocimiento del antígeno por las células B también depende de la superficie de contacto de los receptores. Una vez que se - -

realiza la unión antígeno anticuerpo se lleva a cabo su diferenciación y proliferación. La diferenciación de los linfocitos B produce anticuerpos y asume las características morfológicas de las células plasmáticas. Dichas células generan anticuerpos de una sola clase de inmunoglobulinas. Las células plasmáticas secretoras de IgE se encuentran localizadas sobre todo en pulmón y tejidos linfoides (13).

El Cuadro 3 resume los principales mediadores producidos por las células antes mencionadas.

El mediador químico más frecuentemente implicado en la patología de la urticaria es la histamina. Los efectos fisiológicos de la misma fueron estudiados por primera vez en 1890 por Dale y Laidlaw, quienes demostraron que podía inducir contracción del músculo liso y vasodilatación. En 1927 Best y colaboradores aislaron la histamina de tejidos animales, y Lewis en ese mismo año reportó una sustancia parecida a la histamina liberada de las células cutáneas por la interacción antígeno-anticuerpo (18).

CUADRO No. 3
Principales Mediadores

	Mastocitos	Basófilos	Plaquetas	Eosinófilos	Macrófagos	Neutrófilos	Linfocitos
Histamina	X	X		?			
Receptores (Ig)	IgE	IgE	IgE	IgE, IgG	IgE, IgG		
Enzimas	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵	X ⁶	
Factor activador plaquetario	X	X				X	
Leucotrienos	X			X			
Kalicreína		X					
Proteína Bística Mayor					X		
Prostaglandinas				X			
Serotonina				X			
Linfocinas							X
Interleucinas							X

1. Arilsulfatasa, B-glucuronidasa, proteasas.
2. Hidrolasas
3. Proteasas
4. Proteasas
5. Proteasas, elastasas, hidrolasas, collagenasas.
6. Mieloperoxidasas, proteasas, hidrolasas, collagenasas.

La histamina es producida por la descarboxilación del aminoácido histidina, por acción de la enzima histididina descarboxilasa. Es catabolizada en la pared intestinal y en el hígado; eliminándose por vía urinaria (4,18,19).

La histamina está presente en una gran variedad de células y tejidos con mayor concentración en pulmón, piel y mucosa gastrointestinal (1,2,19). Se encuentra almacenada en forma de gránulos en las células mastoides y en los basófilos y por lo general no se almacena en ningún otro sitio (20). Estas células se localizan en la cercanía de los vasos sanguíneos y nervios (20,21).

La histamina es almacenada a una concentración de aproximadamente 5 microgramos por millón de células (20), y su concentración en una célula mastoide es alrededor de 100 a 1000 M.

La liberación de histamina por las células mastoides puede ser debida a diversos factores como son drogas alcalinas, amidas, amidinas, diamindinas, compuestos cuaternarios de amonio, derivados de la piperidina, compuestos de piridium y los antibióticos que pueden liberar la histamina en ausencia de hipersensibilidad. Los dextranos, ciertos sustitutos del plasma, venenos, toxinas, polipéptidos básicos y proteínas pueden causar también liberación de histamina. Además la luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, detergentes, sales

biliares, lisolecitina y el daño directo a las células mastoides pueden causar también liberación. Por otro lado, las catecolaminas estimulan su formación, mientras que la hidrocortisona disminuye su producción (19).

La acción de la histamina se debe a su interacción con los receptores específicos localizados en los tejidos blancos.

Hasta el momento se conocen 3 tipos de receptores para la histamina denominados H1, H2 y H3. Los efectos de la histamina sobre los receptores H1 son: contracción del músculo liso, formación de edemas y ronchas resultantes de la vasodilatación, aumento de la contracción del músculo liso intestinal hipotensión, prurito y ocasionalmente -- arritmia cardiaca. Los efectos sobre los receptores H2 incluyen: Aumento de la secreción gástrica, aumento de la secreción de moco de los tractos digestivo y respiratorio, también produce ocasionalmente arritmia cardiaca. Recientemente se describieron los receptores H3, que han sido implicados en la regulación tanto de la síntesis, como de la liberación de histamina del tejido nervioso central y periférico, así como de pulmón y piel (20).

La histamina puede ser utilizada como prueba diagnóstica para medir la secreción gástrica (19), para determinar la integridad de --

los nervios sensoriales (22) , y para el diagnóstico de feocromocitoma (19) . También ha sido utilizada en el tratamiento de urticaria crónica idiopática (23).

CUADRO CLINICO :

La urticaria se caracteriza por aparición de ronchas, las cuales son levantamientos sólidos, superficiales, mal definidos de diversos tamaños (22). Su duración no excede de 48 hrs.(4), se acompaña de prurito, y desaparece sin dejar huella.

Kaplan la describe como elevaciones cutáneas eritematosas, pruriginosas, que se blanquean a la presión, indicando la presencia de vasos sanguíneos dilatados en dermis superficial (4) (figura 1). El angioedema se diferencia de la urticaria por comprometer mucosas e involucrar el tejido celular subcutáneo. En un estudio de 544 pacientes -- Champion reporta que el 50% experimentaron urticaria y angioedema, y el 10% presentaban sólo angioedema, y el 40% sólo urticaria. De éstos pacientes con urticaria el 50% estuvieron libres de lesiones en un año, pero el 20% presentaron brotes por más de 20 años(24). Se ha observado que la urticaria crónica presenta una tasa de remisión espontánea del 50% a los 6 meses, del 70% al año, y del 80% a los 5 años (1).

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se realiza en base al cuadro clínico. Para ser clasificada como crónica se requiere que el padecimiento tenga una evolución de más de 6 a 12 semanas. Por exclusión de causas o mecanismos patogénicos definidos se llega al término de idiopática.

HISTOPATOLOGIA:

En la biopsia de piel la epidermis no muestra alteraciones. En la dermis superficial hay dilatación de vénulas con infiltrado perivascular de eosinófilos, linfocitos y neutrófilos sin que exista lesión vascular. Los haces de colágena se encuentran separados en las áreas afectadas. En la Urticaria crónica el infiltrado es perivascular e intersticial, y está constituido por linfocitos, eosinófilos y algunos polimorfonucleares, a diferencia de la urticaria aguda donde el infiltrado es sólo perivascular con pocas células inflamatorias - (25).

TRATAMIENTO:

El tratamiento de la urticaria crónica idiopática se enfoca desde el punto de vista sintomático, y por tanto, los antihistamínicos son la piedra angular para su manejo. Paradójicamente la histamina

ha sido utilizada, ya que se ha visto que puede producir un mecanismo de retroalimentación negativo a través de los receptores H2 de varias células, ocupando un lugar predominante los linfocitos T supresores, en los cuales se ha comprobado la producción de un factor supresor de histamina. Tal vez con la histaminoterapia se esté actuando sobre este mecanismo de retroalimentación. Otro mecanismo probable sería un efecto de tolerancia farmacológica que probablemente produce un aumento en el umbral a la liberación de histamina (23).

ANTI-HISTAMINICOS:

En 1937 Bowet y Strub detectaron la primera droga con actividad antihistamínica, y en 1944 se utilizaron por primera vez en el humano (18,19). Desde entonces la industria farmacéutica ha sintetizado gran cantidad de antihistamínicos que han sido utilizados ampliamente en enfermedades alérgicas; sin embargo a pesar de los esfuerzos realizados no se ha encontrado el antihistamínico ideal, siendo el efecto indeseable más importante la somnolencia que producen al paciente. Existen más de 19 antagonistas H1, y más de 100 productos que contienen estos antihistamínicos asociados con otros fármacos para uso clínico (18).

Los antihistamínicos son antagonistas competitivos de los receptores H1, que además poseen otras propiedades farmacológicas como --

son efectos colinérgicos, antiserotoninicos y anestéticos locales -- (26). Los antihistamínicos más utilizados se describen en el Cuadro_ 4 (19,27).

CUADRO No. 4
Principales Antihistamínicos

Fármaco	Dosis	Hrs. de Acción	Somnolencia
ETANOLAMINAS:			
- Difenhidramina (Benadril)	25-50mg.	4-6	+ + +
- Dimhidrinato (Dramamine)	50 mg.	4-6	+ + +
- Carbinoxamida (Prendex)	4 mg.	3-4	+ + +
PIPERAZINAS:			
- Ciclizina (Marizine)	50 mg.	4-6	+ + +
- Meclizina (Bonadoxina)	25-50 mg.	12-24	+ + +
- Hidroxicina (Atarax)	10-25 mg.	6-8	+ + +
- Cetirizina	10mg.	24	+
PIPERIDINAS:			
- Azatadina (Idulamine)	1 mg.	6-8	+ +
- Ciproheptadina (Ciprolisina)	4 mg.	3-4	+ + +
- Terfenadina	120 mg.	24	+

Continua...

Fármaco	Dosis	Hrs. de Acción	Somnolencia
ALQUILAMINAS:			
- Bromofeniramina (Dimetane)	4-8 mg.	4-6	+ + +
- Clorfeniramina (Clorotrimetón)	4-8 mg.	4-6	+ + +
FENOTIAZINAS:			
- Prometazina (Azifedrina)	25-50 mg.	4-6	+ + +
- Cl Fenotiazina (Largactil)	25-50 mg.	8-12	+ + +
ETILENDIAMINAS:			
- Tripelenamina (PBZ)	No existe en México 25-50 mg.	4-6	+ +
- Pirilamina	25-50 mg.	4-6	+ +
MISCELANEOS:			
- Oxotamida (Tinset)	30 mg.	12	+
- Aztemisol (Astesen) (Antagón)	10 mg.	24	-
- Loratadina (Clarytine)	10 mg.	24	+
- Ketotifeno (Zaditen)	1 mg.	12	+

TERFENADINA:

Pertenece al grupo de las piperidinas (28), fue descrita por -- Huther y Cols en el año de 1977 como un inhibidor de los receptores H1, que no atravieza la barrera hematoencefálica (28,29,30,31,32), - esta inhibición no es selectiva, ya que también bloquea los receptores de la serotonina y de los antagonistas del calcio (33).

Sus principales indicaciones son: rinitis alérgica, prurito, ri norrea, conjuntivitis alérgica y urticaria crónica idiopática (28,-- 29,30,31,32).

Las reacciones adversas son similares a las observadas con placebo en estudios doble ciego (28,31), aunque existen reportes de som nolencia leve a moderada (28,35), efectos colinérgicos (28,32), - - aumento de apetito e insomnio (28,6). Otras reacciones adversas que se han reportado con el uso de terfenadina, sin que se haya comproba do su efecto directo son alopecia, anafilaxia, angiodema, arritmias, broncoespasmo, hipotensión, alteraciones menstruales, alteraciones - musculoesqueléticas, palpitaciones, aumento del intervalo QT y pares tesias. Existen reportes aislados de ictericia y hepatitis (en éstos dos últimos la información es incompleta (28).

La dosis recomendada es de 60 mg. dos veces al día en niños mayores de 12 años y adultos (28,31,32). Actualmente se recomienda administrar 120 mg. cada 24 hrs, dicha dosis es bioequivalente a las dos tomas de 60 mg. de terfenadina (34,36).

Se encuentra en el mercado como tabletas ranuradas de 60 y 120 mg. y en jarabe con dosificación de 30 mg/5ml. En algunos productos se han combinado 120 mg. de pseudoefedrina con 60 mg. de terfenadina (37).

Las propiedades químicas y farmacocinéticas se explican en los cuadros 5 y 6 respectivamente.

CETIRIZINA:

Es un miembro del grupo de las piperazinas, que pertenece a la clase de la ciclizina, que incluye a la meclizina y a la hidroxizina (39,40). En los humanos es el principal metabolito activo de la hidroxizina (39,40,41,42,43) y debido a esta característica su metabolismo es mínimo, llevándose a cabo en el hígado; su principal metabolito es el compuesto P026, el cual es derivado de la dealkilación oxidativa de la cetirizina, el que aparece en heces como un metabolito menor (40).

La cetirizina es soluble en agua, y por lo tanto, es pobremente lipofílica, aunado a la presencia de grupos carboxilos en su estructura química (33) hacen que tenga poca penetración a través de la barrera hematoencefálica, y consecuentemente carezca de efectos indeseables sobre el sistema nervioso central (42,43,44,47). Por otro lado, la alta especificidad sobre los receptores H1, con muy poca afinidad por otro tipo de receptores como los dopaminérgicos, muscarínicos, serotoninínicos y adrenérgicos, sugiere que ejerza poca influencia sobre el sistema nervioso central, lo que también contribuye a que se produzca somnolencia mínima (17,20,41,45,46,48).

Esto ha sido demostrado tanto en animales de experimentación, como en humanos por medio de electroencefalograma y estudios conductuales (41). En otros estudios se refiere que no altera el estado de alerta diurna (49), así como tampoco interfiere con habilidades psicomotoras que incluyen manejar un automóvil, visualizar la carretera, y reaccionar a tiempo ante algún problema (50). Por otro lado, se ha observado que no potencia los efectos del alcohol (6) como sucede con la mayoría de los antihistamínicos.

El mecanismo de acción de la cetirizina es el de inhibir competitivamente los receptores H1, en forma específica (17,21,41,44,45,-46,48). También se considera que tiene acción antiinflamatoria, ya -

que inhibe fuertemente la quimiotaxis de eosinófilos, y como no es tóxica para los mismos no induce su degranulación (6,17,41,51,52).- Otra acción importante es la de inhibir el factor activador plaquetario (17,53), e inhibe la producción de kalikreina, que también han sido involucradas en la patogénesis de la urticaria crónica (17). Por último se reporta que inhibe la migración de neutrófilos y la producción de PgD2 (54).

Las propiedades químicas y farmacocinéticas se exponen en los Cuadros 5 y 6 respectivamente.

El efecto colateral más observado con el uso de cetirizina es la somnolencia. En un estudio de 35 pacientes, se reporta que 10 de ellos presentaron somnolencia leve a moderada la cual fue estadísticamente significativa comparada con terfenadina (P 0.046) (34). Aunque en la mayoría de los reportes está no fue estadísticamente significativa. Hasta el momento no se han reportado otros efectos adversos.

Sólo existe un estudio clínico en niños de 5 a 12 años de edad con rinitis alérgica, donde la cetirizina fue efectiva al suprimir rápidamente los síntomas, no se observaron efectos adversos como somnolencia, sequedad de mucosas u otros. Sin embargo se necesitan más

estudios clínicos en la edad pediátrica.

La dosis recomendada es de 10 mg. cada 24 hrs. (55), y puede -- ser utilizada en: Urticaria crónica idiopática, urticaria por frío, -dermografismo, prurito, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y - asma bronquial.

Aunque aún no se encuentra en el mercado, para ensayos clínicos se encuentra disponible en cápsulas de 10 mg, y se recomienda su administración en una sola toma por las mañanas antes de los alimentos.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento se comentan en el cuadro No. 7 (55,56).

CUADRO No. 5

Propiedades Químicas

	TERFENADINA	CETIRIZINA
Nombre químico	(4-(1,1-dimetilhetil, fenil)-4-hidroxi-difenil metil)-1-piperidine - - butanol.	Cetirizine(2-(2-(4((4-chlorophenol) phenilmethyl)-1 pi perazinil)ethoxy) - acetic acid dihidro chloride).
Fórmula	Esquema 2	Esquema 3
Peso Molecular	471.8	461.8
Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco
Solubilidad	Soluble en cloroformo y etanol, poco soluble en agua.	Soluble en agua y - metanol, poco soluble en alcohol y acetona.

CUADRO No. 6

FARMACOCINETICA

	Terfenadina	Cetirizina
Vía de Administración	Oral	Oral
Biodisponibilidad		(70%)
Unión a Proteínas	97%	95%
Metabolismo	Hígado	Hígado (mínimo)
Excreción Urinaria	60%	60%
Dosis/24 hrs.	120 mg.	10 mg.
Depuración ml/min/kg.	32.1	0.74
Volumen de Distribución (litros)	3.4-18.5	0.56-0.8
Vida Media (horas)	3.4	11
Concentración efectiva (mg/ml)		359
Concentración Tóxica (mg/kg)	438	

CUADRO No. 7

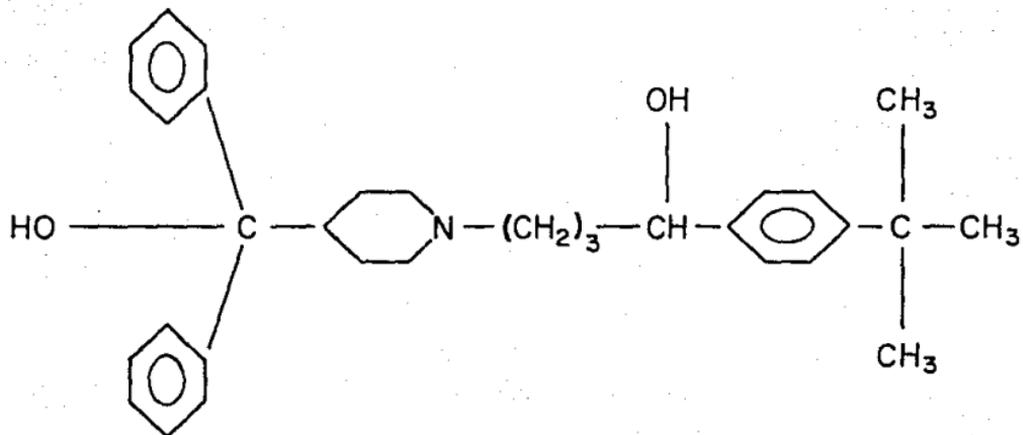
Ensayos Clínicos

Urticaria Crónica Idiopática

Referencia	Año	No. Pacientes	Resultados
Bernheim/Arendt Rihoux. (56)	1987	147	C) P.
Kaise/Altman Love. (56)	1987	145	C) P.
Dockx/Lambert/Arendt. (56)	1987	115	C) P T) P C) T
Wuffh/Arendt (41)	1989	38	C) P T) P C) T
Arendt/Bernheim (6)	1989	52	C = T
Juhlin/Arendt (58)	1988	30	C) P
Dockx et al (59)	1988	29	C) P T) P
Go et al. (60)	1989		C) P T) P C) T
Kint et al (61)	1989	27	C) P T) P
Macher/Eichelberg (62)	1989	84	C) T

TERFENADINA

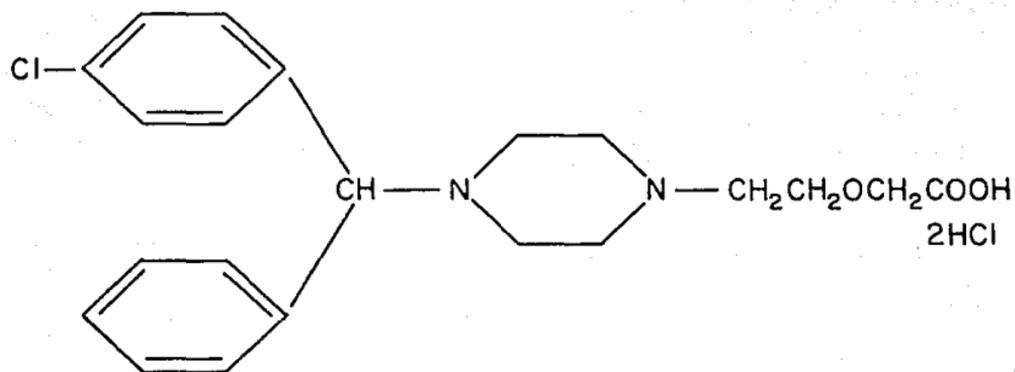
Estructura Química



Esquema 2.

CETIRIZINA

Estructura Química



Esquema 3.

IV. ESTUDIO

En virtud de estudios publicados de la efectividad de la cetirizina, en comparación con placebo (41,56,58,60,61), y con terfenadina (6,41,56,60,62), se elaboró el siguiente ensayo clínico.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio doble-ciego paralelo es comparar la eficacia y tolerancia de la Cetirizina 10 mg. (dosis única diaria), y de la Terfenadina 60 mg. dos veces al día, durante un periodo de 6 semanas con pacientes portadores de Urticaria Crónica Idiopática.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo doble ciego, randomizado en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S.; en el periodo comprendido del 1 de enero de 1990, al 31 de enero de 1991. Se incluyeron en el estudio pacientes portadores de Urticaria Crónica Idiopática, y los medicamentos a comparar fueron Cetirizina Vs Terfenadina, con la finalidad de comparar su eficacia y tolerancia.

Pacientes:

Se estudiaron pacientes de ambos sexos, con edad comprendida entre 18 y 59 años, los cuales presentaban historia de urticaria crónica idiopática de más de 6 semanas.

Los criterios de inclusión fueron: historia de urticaria crónica idiopática de más de 6 semanas, con una frecuencia mínima de 3 episodios por semana. Los criterios de exclusión que se llevaron a cabo fueron: embarazo o posibilidades del mismo, gran edema de Quincke, disfunción hepática o renal grave, pacientes corticodependientes, urticaria aguda, y pacientes que estuvieran tomando drogas que interfirieran con la reactividad cutánea; y de ser así éstas deberían discontinuarse, dejando un lapso de tiempo para su admisión de 4 días si estaban ingiriendo cualquier tipo de antihistamínico, 1 mes si estaban tomando astemizol y 15 días si se encontraban controlando con ketotifeno.

Diseño del Estudio:

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: El Grupo 1 y el Grupo 2. El Grupo 1, recibió cetirizina a razón de 10 mg. cada 24 horas. A los pacientes se les entregaron dos frascos idénticos, - -

conteniendo en el Grupo 1 cetirizina en el frasco A, y placebo en el frasco B, con la finalidad de cumplir el doble ciego del estudio. Al frasco A se le colocó la etiqueta de "tomarse por la mañana" y al -- frasco B se le anexó la etiqueta "tomarse por la noche", y así evitar confusiones. A los pacientes del Grupo 2 se les proporcionaron dos - frascos con las mismas leyendas, pero conteniendo en ambos 60 mg. de terfenadina.

Procedimientos:

Los pacientes acudieron a visita en 3 ocasiones: en la primera_ visita se registraron los datos generales del paciente, el tiempo de evolución, factores predisponentes y tratamientos previos de su pad_e cimiento. Así mismo se investigaron los antecedentes médicos, quirúr_ gicos, enfermedades y medicaciones concomitantes. Se les realizó ex_ ploración física de rutina, exploración dermatológica, y exámenes de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, examen gene_ ral de orina, pruebas de función hepática y VDRL.

Durante la primera visita se aplicaron las siguientes intrader_ morreacciones: histamina a una concentración de 1:10 000, dermatofa_ goides pteronyssinus, dermatofagoides farinae, y un control, con la_ finalidad de comprobar la reactividad a los mismos. (Figura 3).

A cada paciente se le entregó una tarjeta de autoevaluación semanal, donde diariamente se registraba la intensidad de los síntomas como prurito (comezón), eritema (enrojecimiento de la piel) y presencia de ronchas; de acuerdo a la siguiente escala: ausente = 0, leve = 1, moderado = 2, severo = 3.

En la segunda visita el investigador realizó únicamente examen clínico, nueva reactividad a la histamina, control de las tarjetas de autoevaluación, investigación acerca de los efectos colaterales, y se programó cita 3 semanas después para realizar la evaluación final.

En la tercera visita se aplicó nuevamente intradermorreacción con histamina, se realizó examen clínico, se investigaron efectos colaterales, y finalmente se realizó una evaluación subjetiva de la evolución, donde se comentó la eficacia y tolerancia de los medicamentos estudiados, desde el punto de vista del investigador y del paciente por separado.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 32 pacientes, 16 pacientes para cada grupo, de los cuales sólo 27 concluyeron el estudio. 9 (26%) pacientes fueron hombres y 23 (74%) fueron mujeres (Gráfica 1). La edad promedio de ambos grupos fue de 34.5 años (18 a 59 años) (Gráfica 2) Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a las características epidemiológicas y clínicas (Gráfica 3,4,5). Los datos estadísticos fueron evaluados con la T de Student.

La evaluación de los exámenes físicos de las tres visitas se muestran en las (Gráficas 6,7 y 8 respectivamente). Y en cuanto a la respuesta al tratamiento se observa que el eritema, de estar presente en el 93% de pacientes con cetirizina se encontró sólo en 7% al final del tratamiento, mientras que este mismo síntoma estuvo presente en el 100% de los pacientes con terfenadina al inicio, se encontró sólo en 11% de los pacientes al final del estudio (Gráfica 9). En cuanto a la presencia de prurito se encontró en ambos grupos, prácticamente desaparecido al final del tratamiento, sobre todo en los pacientes del Grupo 1 (Gráfica 10). Por otro lado, la presencia de ronchas y placas gigantes desaparecieron en el 100% de los pacientes del grupo de cetirizina; sin embargo en el grupo de terfenadina 30% de los pacientes continuaban presentando ronchas al final del estudio (Gráfica 11).

Bajo los dos tratamientos se reporta una mejoría significativa, y al hacer comparación entre ambas drogas entre la visita 1 y 2 no hubo diferencias, sin embargo al hacer la comparación entre las visitas 1 y 3, cetirizina superó significativamente a la terfenadina -- ($P = 0.0317$) (Gráficas 6 a la 11).

La evaluación de la prueba a la histamina mostró que al final del tratamiento ésta se negativizó prácticamente en el grupo de cetirizina, lo cual refleja un buen control del problema alérgico, mientras que en el grupo de terfenadina la reactividad a la histamina no tuvo variación estadísticamente significativa.

En la evaluación final se observó que el 87% de los pacientes -- manejados con cetirizina reportaron eficacia excelente, comparada -- con 27% del grupo de terfenadina; ésta fue buena en 13% de pacientes tratados con cetirizina, comparados con 55% del grupo de terfenadina.

En cuanto a la tolerancia observamos que ambas drogas fueron -- bien toleradas, sin embargo ésta fue mejor en el grupo de terfenadina, resultando excelente en el 80% de los casos y buena en el 20%. -- Por otro lado la cetirizina presentó una tolerancia excelente en el 70%, buena en el 15%, y moderada en el 15% de los casos, como se de muestra en las Gráficas 12 y 13.

En relación a las reacciones adversas, la somnolencia fue el -
síntoma más frecuentemente presentado en ambos grupos, sin embargo -
9 (33%) pacientes del grupo de cetirizina la presentaron, aunque és-
ta no interfirió con la actividad diaria del paciente (Cuadro 8), --
mientras que del grupo de terfenadina sólo 2 pacientes presentaron -
somnolencia.

Cinco pacientes abandonaron el estudio, 4 de ellos por motivos_
ajenos al mismo, y uno por presentar somnolencia severa, éste último
pertenecía al grupo de terfenadina.

V. DISCUSION

En la literatura internacional, se reporta que la cetirizina es un potente antihistamínico selectivo para los receptores H1, con un rápido inicio de acción (17,20,41,45,46 y 48). Los resultados de este fármaco se compararon con los producidos con el uso de terfenadina, antihistamínico que bloquea los receptores H1 (28,29,30,31,32). Se observó que ambos antihistamínicos disminuyeron significativamente los síntomas presentados por los pacientes con urticaria crónica idiopática. Sin embargo, al comparar el grupo de cetirizina con el grupo de terfenadina, la mejoría fue más evidente en los pacientes que recibieron cetirizina, como puede observarse en las Gráficas 9, 10 y 11, donde la remisión del eritema, prurito y ronchas fue mejor y más rápida.

Al hacer comparación tomando en cuenta las visitas, pudo observarse que entre la visita 1 y 2 no existieron diferencias significativas, en cuanto a prurito, eritema y número de ronchas referidos por el paciente en las tarjetas de autoevaluación; sin embargo al hacer la misma comparación entre las visitas 1 y 3, la cetirizina superó significativamente a la terfenadina ($P=0.017$) (Gráficas 6 a la 11), lo que coincide con la prueba de reactividad a la histamina, ya que en el grupo de cetirizina no existió diferencia significativa entre las visitas 1 y 2, sin embargo al finalizar el tratamiento, la - - -

prueba a la histamina se negativizó, lo que reflejó un buen control de la urticaria. En cambio esta prueba no presentó variación estadísticamente significativa en el grupo de terfenadina.

Por lo tanto, la cetirizina fue significativamente más eficaz - que la terfenadina, tanto en la apreciación por parte del investigador como la del paciente.

Ambas drogas, según la mayoría de los reportes existentes en la literatura no producen somnolencia. Existe un reporte en la literatura investigada, de que la cetirizina produjo somnolencia leve a moderada en 10 de 35 pacientes estudiados, la cual fue estadísticamente significativa comparada con la terfenadina ($P=0.046$) (34). Por otro lado con el uso de terfenadina se reporta somnolencia leve a moderada en algunos estudios (28,35), efectos colinérgicos (28,32), y aumento del apetito e insomnio (28,6).

En nuestros pacientes observamos que en el grupo de cetirizina 7 pacientes presentaron somnolencia moderada, y en dos pacientes la somnolencia fue leve y severa respectivamente. En ningún caso la somnolencia interfirió con la actividad diaria del paciente. Otro efecto colateral no reportado previamente, es que un paciente presentó - mialgias durante las primeras 3 semanas del tratamiento, no fue posible comprobar si éstas fueron producidas por efecto directo de la --

cetirizina. Por otro lado, en el grupo de terfenadina sólo 2 pacientes presentaron somnolencia; en uno de ellos fue leve y en el otro - severa, lo que motivó que el paciente abandonara el estudio (Cuadro_ 8).

Cabe hacer notar que la eficacia de los dos medicamentos empleados en la urticaria crónica idiopática se reportaron entre el 60 y - el 80% en nuestro estudio, además todos los pacientes respondieron - en forma excelente o buena, por lo que se puede concluir que ambos - antihistamínicos son una excelente alternativa en el tratamiento de_ estos pacientes, siendo la cetirizina aún mejor, en cuanto a efica-- cia se refiere.

VI. CONCLUSIONES

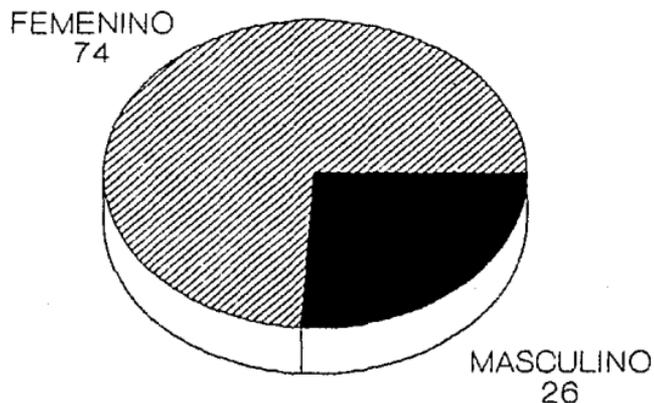
1. La urticaria crónica idiopática es un padecimiento frecuente, que representa un reto para su manejo.
2. Los antihistamínicos H1 son la base para su control.
- 3.- Se han desarrollado múltiples antihistamínicos, pero hasta el momento no existe el antihistamínico ideal, que combine una máxima eficacia, con mínimos efectos colaterales.
4. La cetirizina es un antihistamínico H1 con acción antiinflamatoria ya que inhibe la quimiotáxis de eosinófilos, el factor activador plaquetario, la producción de kallicreina, la migración de neutrófilos y por último también inhibe la producción de PgD2.
5. En el presente ensayo clínico de 32 pacientes adultos de ambos sexos con urticaria crónica idiopática, que en forma randomizada se asignaron a recibir 10 mg. de cetirizina ó 120 mg. de terfenadina durante 6 semanas, la respuesta en cuanto a disminución de prurito, ronchas y eritema fue significativamente mayor en el grupo que recibió la cetirizina.

6. La respuesta de la urticaria crónica idiopática a la cetirizina_ y la terfenadina fue evaluada tanto por el paciente, como por - el médico tratante buena a excelente, siendo significativamente mejor la cetirizina.

7. Con ambos medicamentos se presentó somnolencia leve a moderada, más frecuentemente en el grupo de cetirizina, sin embargo ésta no interfirió con las actividades de los pacientes, y sólo fue__ motivo de abandono del tratamiento en un paciente que recibió - terfenadina.

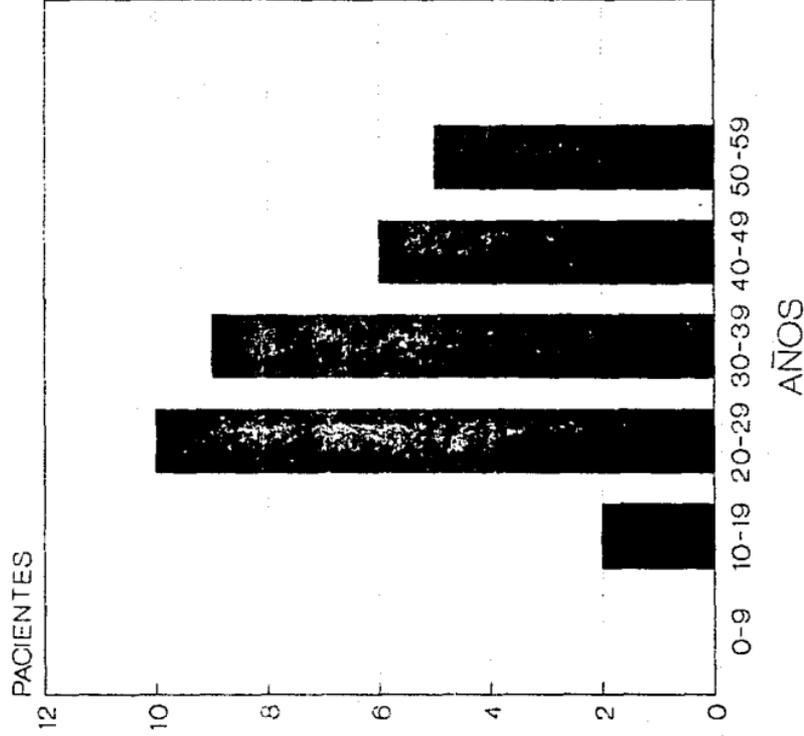
URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

DISTRIBUCION POR SEXO (%)



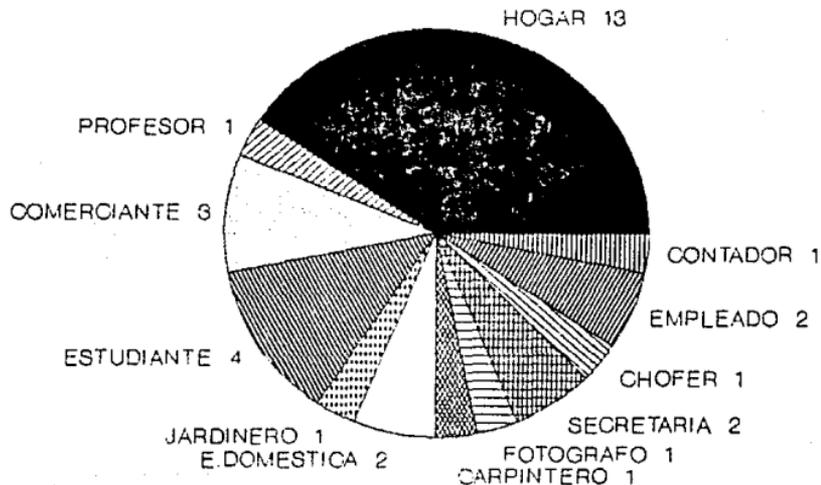
Gráfica No. 1

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA DISTRIBUCION POR EDAD



Gráfica No. 2

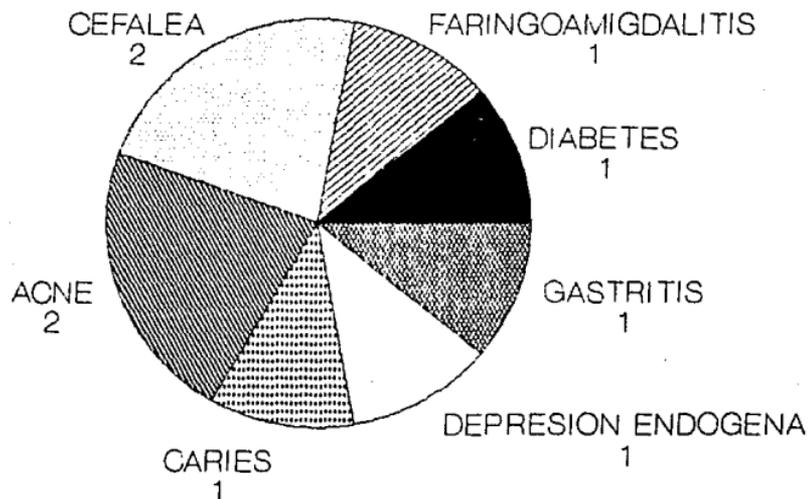
URTICARIA CRONICA IDIOPATICA OCUPACION EN 32 PACIENTES



Gráfica No. 3

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

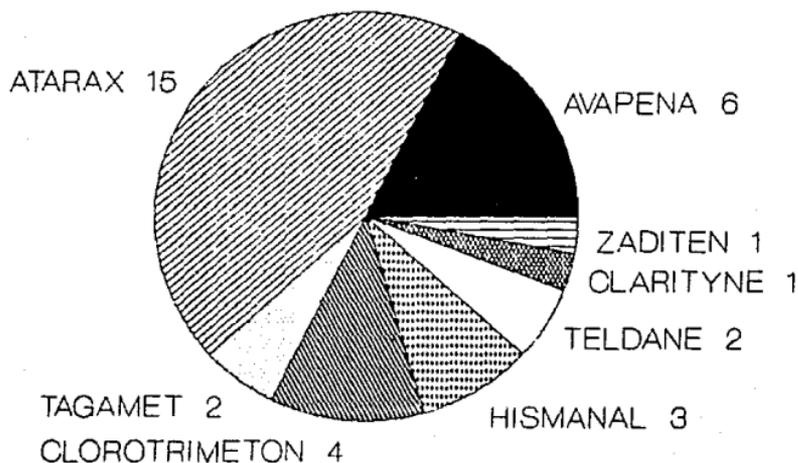
ENFERMEDADES CONCOMITANTES



Gráfica No. 4

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

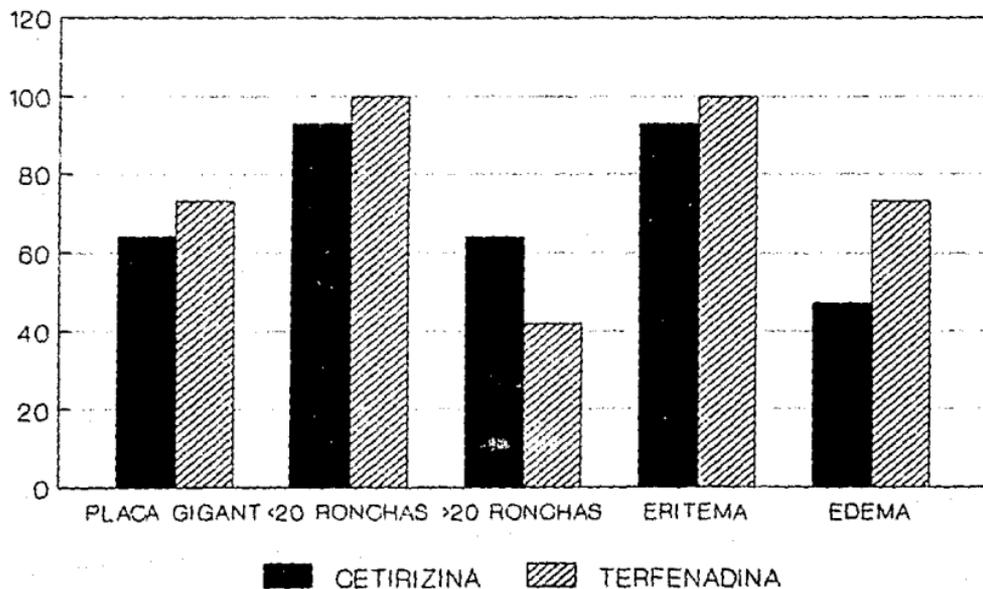
TRATAMIENTOS PREVIOS



Gráfica No. 5

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

EVALUACION CLINICA (%)

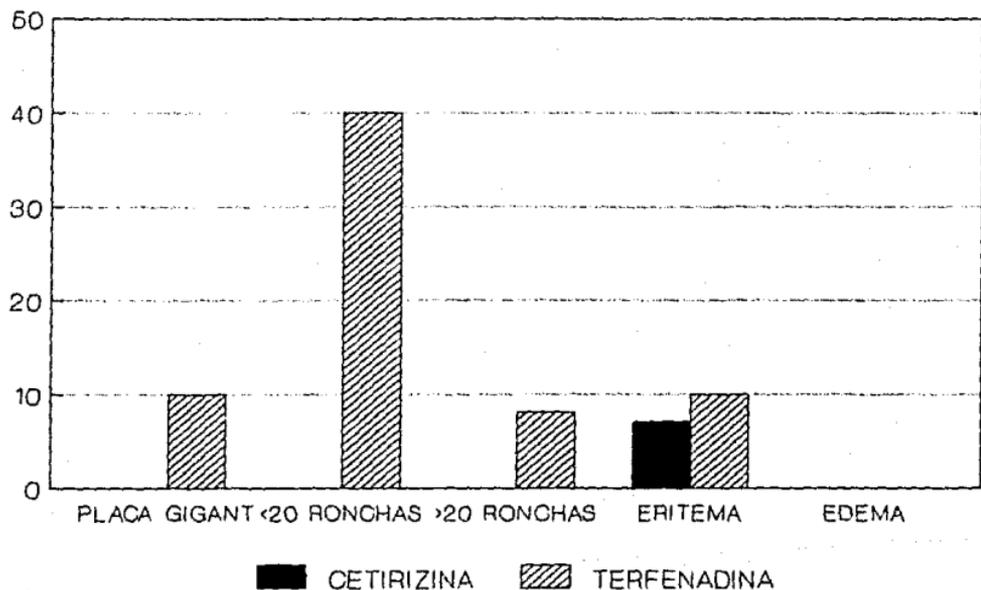


PRIMERA VISITA

Gráfica No. 6

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

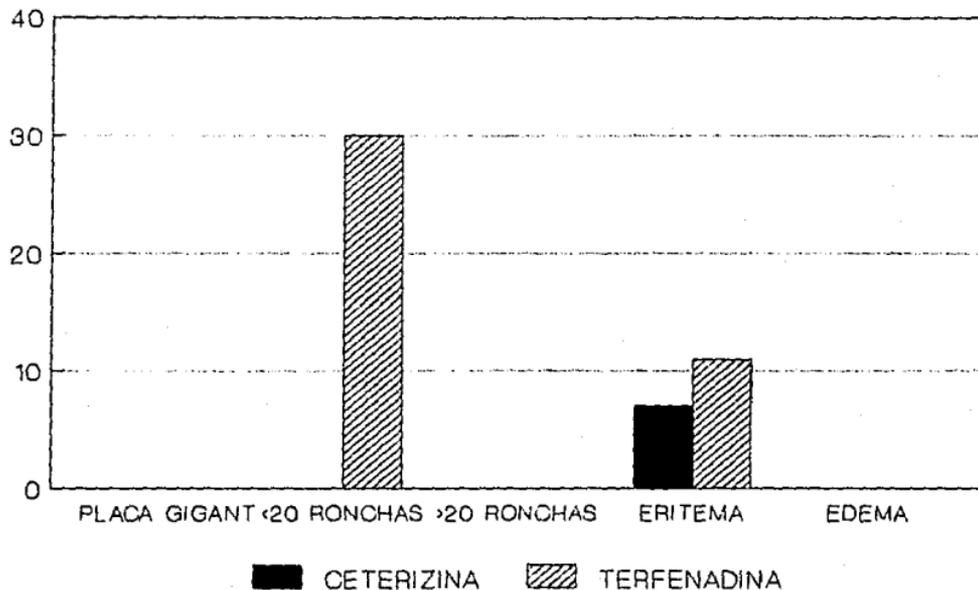
EVALUACION CLINICA (%)



SEGUNDA VISITA

Gráfica No. 7

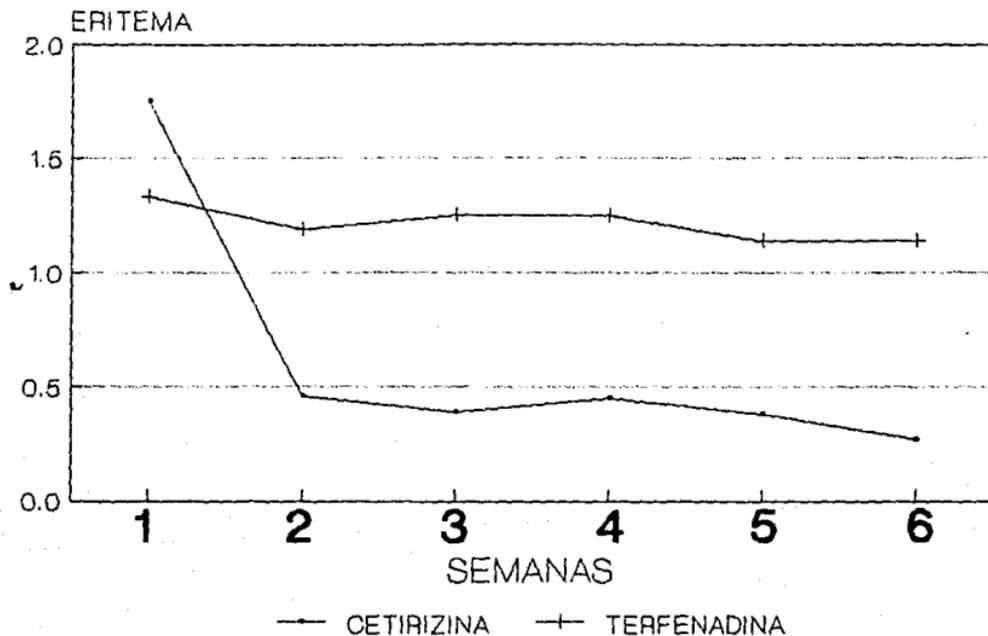
URTICARIA CRONICA IDIOPATICA EVALUACION CLINICA (%)



TERCERA VISITA

Gráfica No. 8

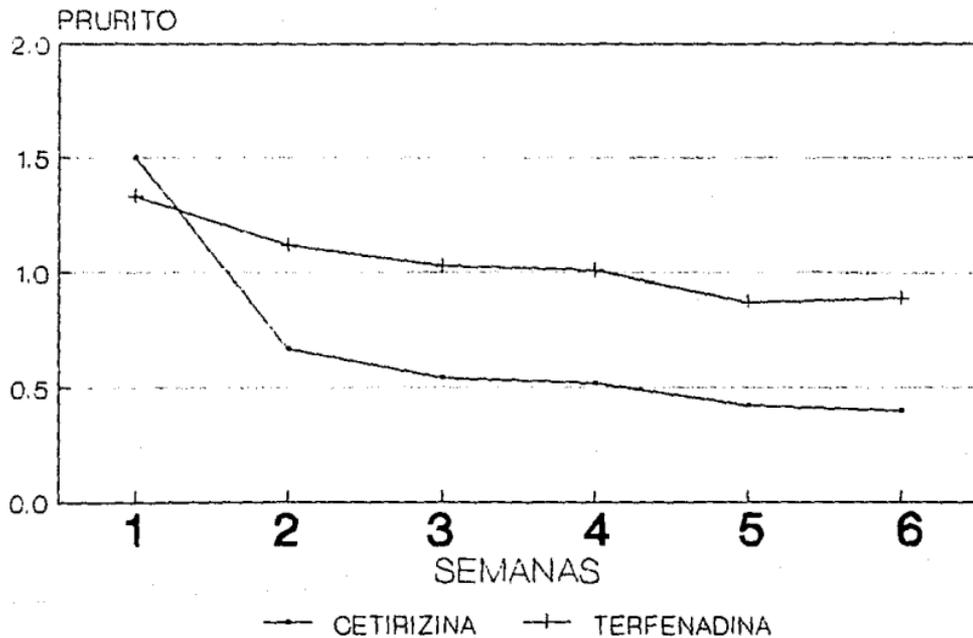
URTICARIA CRONICA IDIOPATICA RESPUESTA AL TRATAMIENTO



Gráfica No. 9

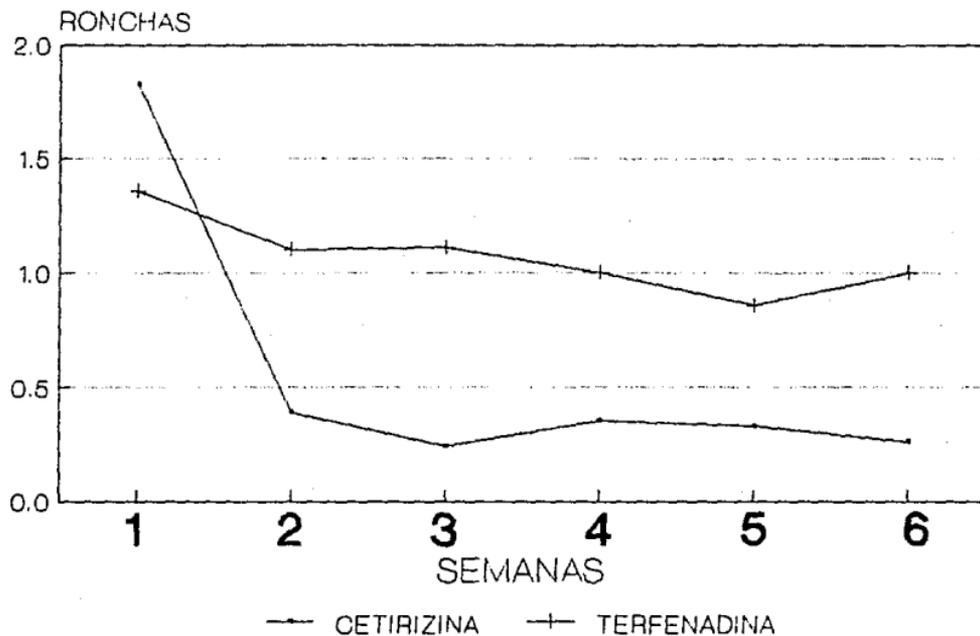
URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

RESPUESTA AL TRATAMIENTO



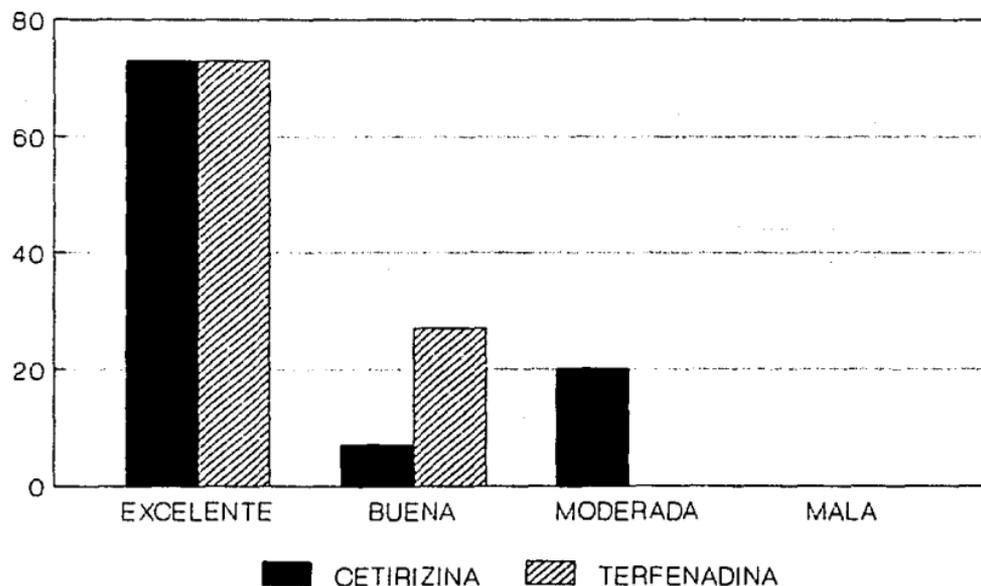
Gráfica No. 10

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA RESPUESTA AL TRATAMIENTO



Gráfica No. 11

URTICARIA CRONICA IDIOPATICA EVALUACION FINAL DE TOLERANCIA



Apreciación del paciente

Gráfica No. 12

CUADRO No. 8

Reacciones Adversas

Caso	Reacción Adversa	Intensidad	Duración	Se suspendió la medicación	Relación con el tratam.	Se presentó con otros medicam.	Semana
CETIRIZINA							
6	Somnolencia	Moderada	Discontinua	No	Tal vez	No	3,6
7	Somnolencia	Moderada	Continua	No	Sí	Sí	3
11	Somnolencia	Moderada	Discontinua	No	Sí	Sí	3,6
16	Somnolencia	Severa	Discontinua	No	Sí	Sí	3
18	Somnolencia	Moderada	Discontinua	No	Sí	Sí	3
19	Somnolencia	Moderada	Discontinua	No	Sí	Sí	3
22	Somnolencia	Moderada	Discontinua	No	Sí	No	3,6
25	Nialgias	Leve	Discontinua	No	Sí	No	3
29	Somnolencia	Moderada	Discontinua	No	Sí	Sí	3,6
31	Somnolencia	Leve	Discontinua	No	Tal vez	No	3
TERFENADINA							
3	Cefalea	Moderado	Discontinua	No	No	No	3
14	Somnolencia	Severa	Discontinua	Sí	Tal vez	Sí	3
15	Nausea	Leve	Discontinua	No	Sí	No	3
20	Somnolencia	Leve	Discontinua	No			3,6

VII. ICONOGRAFIA



Fig. 1. Aspecto clínico de una roncha

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Fig. 2 Aspecto clínico de un paciente
con Urticaria Crónica



Fig 3 Intradermorreacciones realizadas en la visita inicial:

1. Dermatofagoides pteronyssinus
2. Dermatofagoides farinae
3. Histamina 1: 10 000
4. Control

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Fitzpatrick TB, Eisen Az, Wolff K et al. Dermatology in General Medicine. 3a. Edición, Philadelphia. Mc Graw Hill. 1987; - 1287-1293.
2. Harrison TR. Resnick WR, Wintrobe MM et al. Principles of Internal Medicine. 11a. Edición. Philadelphia. Mc Graw Hill. - - 1987:1407-1414.
3. Warin R, Champion R. Urticaria in Mayor Problems in Dermatology. WB Saunders Co . London. 1974:1:87-89.
4. Hernández AM. Urticaria Crónica. Revisión del Tema. Estudio do ble ciego sobre la valoración de la eficacia y tolerancia del ketotifeno en la urticaria crónica idiopática. Realizado en el Hospital General de México, SSA. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1985.
5. Burrell BA, Halpern GM, Huntley AC. Chronic Urticaria. West J - Med. 1990:153(3):268-276.
6. Arend C, Berheim J. Double-blind comparison of maintenance --- treatment of chronic idiopathic urticaria by cetirizine and --- terfenadine. Curr Ther Res. 1989;46(4):724-734.
7. Soter N. Urticaria and Angiodema. Int J. Dermat. 1979;18:517-- 532.
8. Holgate ST. Aztemizole. A revlex of clinical experience Hong - Kong. ADIS. 1988:49-50.

9. Lever WF, Schamberg-Lever G. Histopatología de la Piel. 5a. Edición. Buenos Aires Argentina. Intermédica. 1978:49-50.
10. Mikail G, Miller-Milinska A. Mast cells population in human -- skin. J Invest Dermatol. 1964;43:249-253.
11. Bienestock J. Mast cell heterogeneity. J Allergy Clin Immunol.- 1983;70:407-409.
12. Soter N. A secuential analisis of the norphologic alterations- occurring after mast cells degranulation. Clin Exp Immunol. - - 1978;32:46-52.
13. Kay AB. Mediators and inflamatory cells in allergic diseade. - Ann Allergy. 1987;32:46-52.
14. Askenase PW, Bagnall BG, Worms MJ. Cutaneous basophil associa - ted resistance to ectoparasites. Immunology. 1982;45:501-511.
15. Boris L, O'Reilly D, Klempner Ms. Leucocyte inhibitory factor_ potentiates neutrophil responcees to formylmethionyl-leucyl-phe nylalanine. J Immunol. 1986;137:1897-1903.
16. Shaw RJ, Walsh GN, Cromwell O et al. Activated human eosinophils generate SSR-A leucotrienes following physiological stimula- tion. Nature. 1985;316:150-152.
17. Juhlin L, Rihoux P. Effect of cetirizine on cutaneous reactions to PAF, Kallikrfein and Serum in patients with chronic urtica- ria. Acta Derm Venereol (Stoch). 1990; 70:151-153

18. Barody F, Proud D, Kagey-Sobotka A et al. The effects of H1 antihistamines on the early allergic response. *Ann Allergy* - - - 1989;63(II):551-555.
19. Flowers FP, Araujo OE, Nieves CH. Antihistamines *Int J Dermatol.* 1986;25:224-231.
20. Wasserman si. Histamine and the preclinical pharmacology of cetirizine. *Ann Allergy.* 1987;59(II):1-3.
21. Masquard DL, Wasserman SI. The mast cells in allergic diseases and mastocytosis. *West J Med.* 1982;137:195-199.
22. Suñl A. Lecciones de Dermatología. 11a. edición, 1a. Reimpresión. México, D.F. Méndez Cervantes. 1989:50-52.
23. López A. Uso de la Histamina en la Urticaria Crónica Idiopática. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. - - - 1988:1-17.
24. Champion RH. Urticaria and Angiodema. *Br J Dermatol.* 1969; - 81:588-597.
25. Ackerman AB et al. Differential Diagnosis in Dermatopathology. Philadelphia. Lea & Febiger. 1982:42-45.
26. Togias AG, Proud D, Kagey-Sobotka A et al. In vivo e in vitro effects of antihistamines on mast cells mediator release: A potentially important property in the treatment of allergic disease. *Ann Allergy* 1989;63:465-469.

27. Goodman A, Guillman L, Rall T et al. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 7a. Edición. México, D.F. Editorial Médica - Panamericana. 1986:588-594.
28. Barnhart ER. Physician's Desk Reference. 44a. Edición Medical Economics company. Oradell N.J. 1990:1477-1478.
29. Cerio RM, Lessof MH. Treatment of Chronic idiopathic Urticaria with terfenadine. Clin Allergy. 1984;14:139-141.
30. Rihoux JP, Ghys L, Coulie P. Compared peripheral H1 inhibiting effects of cetirizine 2 HCl and loratidine. Ann Allergy. 1990;65:139-142.
31. Boggs P, Ellis Ch, Grossman J et al. Double-blind controlled study of terfenadine and hidroxizyne in patients with chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy. 1989;63(II):616-620.
32. Belaich S, Bruttman G, DeGreffH et al. Comparative effects of chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy. 1990;64(II):191-194.
33. Snyder S, Snowman A. Receptor effects of cetirizine. Ann allergy. 1987;59(II):4-8.
34. Backhouse C, Renton R, Fidler C et al. Multicentre double-blind comparison of terfenadine and cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. BJCP. 1990;44(3):88-91.
35. Rihoux J, Van Neste J. Quantitative time course study of the skin response to histamine and effect of H1 Blockers. Dermatológica. 1989;179:129-134.

36. Paul E, Reinel D, Ulrich R et al. Comparison of efficacy and -- tolerability of terfenadine administered once daily versus - - twice daily in patients with chronic idiopathic urticaria. Ann allergy. 1989;63:340-342.
37. Diccionario de especialidades farmacológicas 34. Edición, México, D.F. La Prensa Médica Mexicana. 1988.
38. Simons F, Simons J, Chung M. The comparative pharmacokinetics_ of H1-receptor antagonists. Ann Allergy. 1987;59(II):20-24.
39. Matzke G, Yeh J, Awni W et al. Pharmacokinetics of cetirizine__ in the elderly and patients with renal insufficiency. Ann - - Allergy. 1987;59(II):25-30.
40. Wood S, John B, Chasseaud L et al. The metabolism and pharmaco kinetics of 14C-cetirizine in humans. Ann Allergy. 1987;59(II) 31-34.
41. Go M, Wuth J, Arendt C et al. Double-blind placebo controlled_ comparison of cetirizine and terfenadine in chronic idiopathic urticaria. Act a Ther. 1989;15(1):77-86.
42. Panayotopoulos SM, Panyotopoulou ES. The efficacyof cetirizine in the treatment of pollinosis, A correlation with the daily - pollen count of atmospheric air. Acta Ther. 1988;14:347-353.
43. Panayotopoulos SM, Panayotopoulou ES. Efficacy of cetirizine - in the treatment of seasonal allergic rhinoconjuntivits. Ann - Allergy. 1990;65:146-148.

44. Rihoux J, Dupont P. Pharmacological modulation by astemizole - and cetirizine 2 HCl of the skin reactivity to histamine. -- Acta Ther. 1989;15:265-270.
45. Tashkin D, Brik A, Gong H. Cetirizine inhibition of histamine-- induced bronchospasm. Ann Allergy. 1987;59-(II):49-52.
46. Schoeneich M, Pécoud A. Effect of cetirizine in conjunctival -- provocation test with allergens. Clin Exp Allergy. 1990;29:171 174.
47. Gong H, Tashkin D, Dauphinee B. Effects of oral cetirizine, a selective H1 antagonist, on allergen-and exercise-induced -- bronchoconstriction in subjects with asthma. J Allergy Clin - - Immunol. 1990;85:632-641.
48. Gengo F, Gabos C, Mechtler L. Quantitative effects of cetirizine and disphenhydramine on mental performance measured usin an automobile driving simulator. Ann Allergy. 1990;64:520-526.
49. Seidel W, Cohen S, Biliwiese N et al. Cetirizine effects on -- objective measures of daytime sleepiness and performance. Ann - Allergy. 1987;59(II):58-62.
50. Gengo F, Gabos C. Antihistamines, drowsines, and psychomotor - impairment: central nervous system effect of cetirizine. Ann - Allergy. 1987;59(II):53-57.
51. De Vos C. Pharmacologic modulation of allergic cutaneous inflamation. Abstracts of the XIV Congress of the European Academy of Allergology and clinical immunology. Berlin. 1989:119.

52. Henocq E, Rihoux J. Does reversed-type-anaphylaxis in the healthy subjects mimic a real allergic reaction Clin Exp Allergy. - - 1990;20:269-272.
53. De vos C, Maleux M, Dubertret L et al. Correlation between in vivo and in vitro properties of cetirizine 2HCl on eosinophil recruitment and chemotaxis in man. Allergy. 1988;43(supl):43-49.
54. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. Eur J Clin Pharm. 1989;36(6):617-619.
55. Cetirizine. Monograph. ADIS International. Chester. 1990:8-28.
56. Juhlin L, Arendt C. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride a non-sedating antihistamine. Br J Dermatol. 1988;119:67-72.
57. Kaliner M. Management of Allergy in the 1990's. Germany Hans - Huber Publishers. 1990;59-66.
58. Dockx P, Lambert J, Arendt C et al. Symposium "cetirizine a new era in allergotherapy". Brussels. 1988:23.
60. Go M, Wuite J, Arendt C et al. Double-blind placebo controlled - comparison of cetirizine and terfenadine in chronic idiopathic urticaria. Acta Ther. 1989;15:77-86.
61. Kint A, Costandt L, Arendt C et al. Comparative efficacy of -- cetirizine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Acta Ther. 1989;15:65-67.

62. Macher E, EicheIberg D. Terfenadine and cetirizine in chronic idiopathic urticaria. Abstracts of the XIV Congress of the - - European Academy of allergology and Clinical Innmology. Berlin. 1989.