

11212

(4) 24

S. S. A.

A. M. A. L. A. C.

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

PROFESOR DEL CURSO: DR. FERNANDO LATAPI
DIRECTORA: DOCTORA OBDULIA RODRIGUEZ-R.

ESTUDIO ABIERTO COMPARATIVO SIMULTANEO OXATOMIDA
VS. CLORFENIRAMINA EN URTICARIA CRONICA.

T E S I S DE POST - GRADO EN DERMATOLOGIA LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DOCTORA EVANGELINA LASS B.

México, D. F.

LIBRO CON
FALLA EN COPIA

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pág.
I) URTICARIA CRONICA	
1.- INTRODUCCION	1
2.- HISTORIA	2
3.- DEFINICION	10
4.- INCIDENCIA	13
5.- CLASIFICACION	15
6.- ETIOLOGIA	19
6.1 Fármacos	19
6.2 Alimentos	22
6.3 Alergenos Inhalados	23
6.4 Infecciones	23
6.5 Factores Psicológicos	24
6.6 Enfermedades Sistémicas	25
6.7 Substancias Penetrantes y por Contacto (Urticaria - por Contacto)	26
6.8 Picaduras y Mordeduras de Insectos y Artropodos	30
6.9 Procesos que Activan el - Complemento y Depósito de Complejos Inmunitarios	30
*Vasculitis Urticariana	31
6.10 Anormalidades Genéticas	32
*Edema Angioneurótico Hereditario	32
6.11 Agentes Físicos	33
*Dermografismo o Urticaria Facticia	35

	Pág.
*Urticaria por Presión	37
*Urticaria al Frio	37
*Urticaria al Calor	39
*Urticaria Colinérgica	39
*Urticaria Solar	40
7.- CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO	41
8.- FISIOPATOGENIA	44
9.- TRATAMIENTO	50
II) OXATOMIDA	
1.- DEFINICION	58
2.- NOMBRE COMERCIAL	58
3.- NOMBRE GENERICO	58
4.- DESCRIPCION	58
5.- PRIMERA SINTESIS	58
6.- MECANISMO DE ACCION	58
7.- INDICACIONES	61
8.- TOXICOLOGIA	62
9.- FARMACOCINETICA	62
9.1 Absorción	62
9.2 Distribución	64
9.3 Metabolismo	64
9.4 Excreción	65
10.- BIOEQUIVALENCIA	66
11.- DOSIS	66
12.- PRESENTACION	66
13.- EFECTOS SECUNDARIOS	66

	Pág.
14.- INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS	67
15.- ESTUDIOS CLINICOS	67
III) ESTUDIO ABIERTO COMPARATIVO SIMULTANEO OXATOMIDA VS. CLORFENIRAMINA EN URTICARIA CRONICA	
1.- INTRODUCCION	69
2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	70
3.- MATERIAL	70
4.- SELECCION DE LOS PACIENTES	70
5.- CRITERIOS DE ELIMINACION	71
6.- METODO DE INVESTIGACION	71
7.- POSOLOGIA	71
8.- DURACION DEL ESTUDIO	71
9.- TRATAMIENTOS COMBINADOS	72
10.- CRITERIOS DE VALORACION	72
11.- TOLERANCIA	73
12.- RESULTADOS	73
12.1 Eritema	74
12.2 Ronchas	75
12.3 Prurito	76
12.4 Efectos Secundarios	76
12.5 Somnolencia	77
12.6 Sequedad de Boca	77
12.7 Evaluación Global Subjetiva del - Control de la Dermatosis por los- Medicamentos	77
13.- CONCLUSIONES	78

U R T I C A R I A

C R O N I C A

I N T R O D U C C I O N

La urticaria es un síndrome reaccional fascinante, - pues al ser aparentemente muy simple por sus características clínicas, que es lo que salta a primera vista, si el investigador o el clínico profundizan un poco más en el conocimiento de sus diferentes aspectos ya sea etiológicos, clínicos, fisiopatológicos o terapéuticos, se dará cuenta de lo compleja que es y de lo poco que se sabe de ella en pleno siglo XX.

En las siguientes páginas intentaremos dar a conocer algo de lo que se sabe hasta el momento de la urticaria y estoy segura de que el lector se hará preguntas - que no podrán ser contestadas. Espero sin embargo que - esto estimule para continuar el estudio de este síndrome.

H I S T O R I A

Está claro que el deseo por conocer que es la urticaria no es nuevo, pues durante años se han hecho muchos intentos por entenderla y conocerla cada vez más y así podemos remontarnos al año 30 A.C., año en que nació -- CELSUS noble romano, quien escribió muchos tratados sobre medicina y que dedicó su 6° libro casi exclusivamente a las enfermedades de la piel. El, aparentemente ya tenía conocimiento de que existía la urticaria y la llamó ASPRITUDO. Los árabes la llamaron ESSERA.

Durante los siglos XVII y XVIII muchos autores describieron a la urticaria bajo diferentes términos: -- JOSEPH LIEUTAUD (1703-1780) la llamó PORCELLANA, F.B. -- de SAUVAGES (1706-1767) la llamó SCARLATINA URTICATA.

El primero que utilizó el nombre de URTICARIA fué -- JOHANN PETER FRANK (1745-1821) de Viena en "De Curandis Hominum Morbis Epitome" (1792). Sin embargo el Diccionario Inglés de Oxford establece que el término ya había sido utilizado en inglés en 1771 en la edición original de "Encyclopaedia Britannica", éste diccionario de artes y ciencias fué completamente anónimo y fué escrito por una "Sociedad de Caballeros de Escocia".

En dicha enciclopedia la larga sección de medicina -- se abre con la clasificación de las enfermedades, basadas en la "Synopsis Nosologiae Methodicae" de CULLEN -- publicada en 1769. En ésta obra, el ORDEN III se asignó a las Fiebres Exantemáticas o Eruptivas e incluye a la-

urticaria como uno de 10 Géneros. La edición revisada - de la "Synopsis Nosologiae" publicada en 1772 fué escrita en latín y en ésta CULLEN dió definiciones más detalladas así como referencias de terminología nueva y clasificación WILLIAM CULLEN (1712-1790) Profesor de Medicina de Edinburgo, fue un profesor autoritario e inspirado cuya obra "First Lines on the Practice of Physic" - (1779) se utilizó durante la primera mitad del siglo -- XIX en América y Europa, por lo tanto cualquier error - de concepción que él tuviera se diseminó a gran cantidad de lugares. Este autor describió bajo el título -- "THE NETTLE RASH" (Urticaria), 2 enfermedades diferentes, ninguna de las dos febriles y que por lo menos no debería de haberlas incluido en ése capítulo, la primera es una erupción crónica descrita por el DR. HEBERDEN, la otra es la Urticaria motivo de esta comunicación.

El término THE NETTLE RASH fué favorecido por ROBERT WILLAN (1757-1812) y por la generalidad de los médicos de la 2° mitad del siglo XIX, a pesar de los esfuerzos de ALIBERT de reemplazarlo por el que él consideraba mejor: CNIDOSIS.

El término URTICARIA PAPULOSA es contradictorio ya - que una roncha no es una papula. Sin embargo el uso del término fué aceptado por el crítico usualmente escrupuloso RADCLIFFE-CROCKER (1903) quien dijo: "Esta es la - forma en la cual se presenta generalmente en los niños - (la urticaria)..... Esto es debido, indudablemente a que los tejidos de los niños están más preparados que - los de los adultos para su irritación".

El síndrome al que se refería RADCLIFFE, era bien conocido por los dermatólogos del siglo XIX. BATEMAN (1813) lo diferenció de las urticarias al reconocer que la lesión bifásica podría ser inicialmente urticariana y posteriormente papular. Él usó el término LICHEN UR-TICATUS. Otros nombres ampliamente usados fueron: STROPHULUS INFANTUM, PRURIGO SIMPLE AGUDO DE BROCCQ.

JONATHAN HUTCHINSON (1879) fué de los dermatólogos de aquella época el que más influyó al afirmar que la URTICARIA PAPULAR era un eufemismo aplicado a la picadura por insectos y concideró que la predominancia de las papulas o de las ronchas dependía del tipo y del grado de la sensibilidad alérgica a los Ag. del insecto.

Durante los siglos XVII y XVIII los científicos y los clínicos perdieron la confianza en la patología humoral tradicional, pero no había nada que pudiera sustituirla. Abundaba la elaboración de sistemas y clasificaciones basadas únicamente en las similitudes clínicas aparentes que existían entre las enfermedades. Es interesante saber que THOMAS SYDENHAM (1624-1689) quizá el mejor clínico de su época, incluyó a las urticarias dentro de las erisipelas.

ANTOINE CHARLES LORRY (1726-1783) el gran pionero francés de la dermatología, confundió a la Urticaria con el Prúrigo. Posteriormente la Urticaria fué diferenciada del Prúrigo por WILLAN. RUDOLPH AUGUSTIN VOGEL de Göttingen la diferenció de la Escarlatina y las Erisipelas en su "Genera Morborum" (1764). VOGEL (1724-1774)

también hizo la diferenciación entre la Urticaria y el Exantema Urticariano Febril utilizando términos morfológicos: tubercula puncturis, urticarum similia, rubra, -prurienta, fugacia, acuata.

WILLIAM HEBERDEN (1710-1801), gran clínico del si-
guiente siglo dedicó un capítulo de su "Commentaries on
the History and Cure of Diseases" a la ESSERA o NETTLE-
RASH. Este libro fué publicado en 1802, un año después
de su muerte. Este autor había dado ya una corta des-
cripción de tal patología en 1772 en el "Medical Tran-
sactions of the College of Physicians". El informe de
HEBERDEN del NETTLE RASH es de particular valor ya que
hizo lo mejor que pudo, con solo el poder de la observa-
ción y el pensamiento crítico, en ausencia del conoci-
miento de los procesos fisiopatológicos que se encuen-
tran involucrados. HEBERDEN escribió: "Las pequeñas --
elevaciones del NETTLE RASH que aparecen en la piel, --
recientemente se presentan en forma involuntaria, espe-
cialmente si la piel se frota, permanecen por muchas --
horas en el mismo lugar y algunas veces no por muchos -
minutos. No hay parte del organismo que esté exenta de-
ellas". Los hallazgos clínicos son descritos en deta-
lle: "por mucho la gran cantidad de experiencias son --
debidas a la intolerable angustia que aparece por el --
prurito, que a veces va más allá, lo que impide el po-
der descansar y es a veces tan atormentador que produce
angustia en las vidas de los pacientes". El recomenda-
ba la aplicación de fomentos fríos y decía que éste en-

fermo "no era el mejor candidato para remedios internos". Sin embargo con el tiempo, el libro de HEBERDEN se publicó con lo básico de la investigación y en esto se basó la ciencia de la medicina moderna.

Los investigadores usaron los síntomas para clasificar a falta de bases sólidas sobre las cuales trabajar.

Entre 1750 y 1820 fueron publicados numerosos sistemas de clasificación y sus autores influenciados en gran parte por los botánicos agruparon las enfermedades en Géneros y Especies, en un intento de alcanzar lo que ellos proclamaban que sería una clasificación natural.

WILLAN cuya clasificación fué desarrollada por su alumno BATEMAN (1813), siguió a de SAUVAGES, PLENCK, VOGEL y CULLEN y colocó a la urticaria con la Exantema, pero al contrario de sus predecesores se concentró en la morfología como lo hizo VOGEL y no insistió sobre la fiebre como una característica esencial. De hecho él reconoció 6 formas:

1.- URTICARIA FEBRILIS: Causada por ciertos componentes de la comida dañinos al estómago, como langostas u otros alimentos como consecuencia de una idiosincracia peculiar.

2.- URTICARIA CONFERTA: En la cual las ronchas eran confluente.

3.- URTICARIA EVANIDA: Ocurre con más frecuencia en mujeres que en los hombres, los ataques individuales eran breves, pero la duración total de la enfermedad era de meses o años.

WILLAN en algunas ocasiones trató de encontrar las causas omitiendo primero uno y después otro componente de la comida.

4.- URTICARIA PERSTANS: En la cual las ronchas persistían por 2 ó 3 semanas.

5.- URTICARIA SUBCUTANEA: Una clase de NETTLE RASH doloroso.

6.- URTICARIA TUBEROSA.

En la clasificación de ALIBERT la urticaria, ahora llamada ERYTHEME MAMELLE, también fué clasificada con los eritemas y formó parte del gran grupo de las dermatosis eczematosas.

Durante el resto de la primera parte del siglo XIX poco se agregó al conocimiento de la urticaria pero durante las siguientes décadas, varios clínicos atinados hicieron muchas contribuciones.

El Edema Angioneurótico, al que no se le llamaba de ésta forma, aparentemente era causado por el huevo y fué descrito en 1586 por MARCELLO DONATO (1538-1607).

HEINRICH QUINCKE quien describió un caso en 1882 estaba conciente de que muchos otros autores la habían reportado incluyendo a WILLAN. Fue un compañero de QUINCKE, FELIX MENDEL (1862-1925) de Essen, quien en 1902 usó por primera vez el nombre de EDEMA DE QUINCKE como un epónimo.

El término EDEMA ANGIONEUROTICO, fué utilizado por primera vez por STRUBING en 1885.

En 1888 WILLIAM OSLER (1850-1920) diferenció a la --

forma Familiar del EDEMA ANGIONEUROTICO, como una entidad diferente.

Para mediados del siglo XIX, las opiniones sobre la etiología de la urticaria habían avanzado todo lo posible basándose únicamente en las observaciones clínicas.

El término IDIOSINCRASIA fué utilizado por los antiguos filósofos griegos para asignar aquella parte de la personalidad del individuo que le era peculiar.

GALENO y otros médicos de Roma y Alejandría usaron esa denominación en un sentido médico más estricto sin confinarlo a la esfera física o a la emocional. Muchos autores invocaron a los factores emocionales como causantes de urticaria, muchos otros culparon a ciertos alimentos, pero todos afirmaban que la presencia de la urticaria dependía, con frecuencia, de la existencia del factor IDIOSINCRASIA.

FERDINAND VON HERRA (1816-1880) de Viena mencionó entre las causas de urticaria, a la emoción, alimentos y drogas en combinación con la idiosincrasia, la irritación del tubo digestivo por parásitos (lombrices) y cambios fisiológicos y patológicos presentes en los órganos sexuales femeninos.

El alumno de HERRA, HEINRICH AUSPITZ (1835-1886) fué menos metódico. Influenciado por los trabajos de los neurólogos de su tiempo colocó a la urticaria con las Angioneurosis, alteraciones locales de la tonicidad de los vasos sanguíneos.

A fines de la tercera década del siglo XX, se aceptó

que la urticaria era una neurosis vasomotora.

M'CALL ANDERSON (1836-1908) de Glasgow escribió en 1894 que la urticaria era "una de las pocas enfermedades de la piel a la cual el término NEUROTICA, puede aplicarse apropiadamente, observando como causa principal la falla de los nervios vasomotores". El dió una lista de los posibles factores etiológicos y mencionó que los desórdenes uterinos causaban urticaria por acción refleja.

En 1903 H. RADCLIFFE-CROCKER (1845-1909) del Hospital Escuela de la Universidad de Londres, consideró a la urticaria como una "alteración vasomotora primaria" con "una contracción espasmódica seguida por dilatación paralítica y exudación".

Las investigaciones que realizaron LAIDLAW y SIR HENRY HALLETT DALE en 1910 sobre la histamina, iniciaron el estudio farmacológico de la urticaria, sin embargo otros investigadores abordaron el problema pero tuvieron menos éxito.

En 1876 JOHN LAWS MILTON publicó su artículo "Urticaria Gigante" en el Edinburgh Medical Journal, en ésta da detalles de los tratamientos disponibles en aquella época para la urticaria. Existían preparaciones tópicas: baños de vapor, fomentos calientes, lociones y medicamentos orales como Colchicina, Bicloruro de Mercurio, Solución ácida de Hierro, Cloruro de Arsenio. También se aconsejaban dietas ricas en alimentos harinosos, pudines, guisantes, papas, leche, huevos y carnes facil--

mente digeribles. Se prohibía la ingesta de cerveza y en vez de ésta se aconsejaba el vino rojo.

Al comparar los artículos recientes sobre el manejo de la urticaria crónica en pleno siglo XX, con los tratamientos existentes en el siglo XIX, se da una cuenta de lo poco que ha cambiado. (2)

A pesar de que los medicamentos orales y tópicos aparentemente son diferentes y de que las dietas que se prescriben actualmente parecen tener más bases científicas, el tratamiento es todavía únicamente paliativo y no estamos más cerca de las bases para curar a la urticaria, de lo que estuvo MILTON hace 100 años. (2)

En 1940 se introdujeron los antihistamínicos en la clínica y hubo gran expectación sobre su papel en el tratamiento de la urticaria. Se encontró que eran muy útiles en casos agudos, sin embargo no fueron la panacea para la forma crónica, la cual sigue planteando en la actualidad un problema terapéutico. (1,2,3)

FALLA DE ORIGEN

DEFINICION

La Urticaria es un síndrome reaccional caracterizado por ronchas. A. SAUL. (5)

La Urticaria y el Edema Angioneurótico, son formas - especiales de reaccionar de la piel y membranas mucosas por múltiples factores etiológicos. ROGAERT. (6)

Incluida dentro de las dermatosis reaccionales, la - urticaria se considera como un cuadro sindromático ca--racterizado por la aparición de ronchas pruriginosas, - en el que intervienen múltiples y variadas causas pre--disponentes y determinantes. ESCALONA. (7)

Las reacciones urticáricas, constituyen un síndrome- que evidencia un estado de inestabilidad vasomotora que puede tener expresión local o general y con frecuencia- repercute en diversos órganos y sistemas. Puede ser de- sencadenado por múltiples factores somáticos o psiqui--cos. J.L. CORTES (8)

Su elemento característico es la roncha, la cual en- sentido dermatológico estricto es un levantamiento cu--táneo debido a un edema vasomotor transitorio y circuns- crito. Algunos la consideran como una pápula edematosa de características clínicas especiales. HERNANDEZ PEREZ (9).

FALLA DE ORIGEN

La urticaria puede ser definida como una erupción -
 edematosa transitoria y circunscrita de la piel, que u-
 sualmente es pruriginosa, desaparece en algunas horas,-
 no excediendo las 48 hrs. WARIN Y CHAMPION (1)

Urticaria, rash urticariano o ronchas, es una erup-
 ción transitoria eritematosa o trasudado edematoso de -
 la dermis o del tejido subcutaneo. ROOK (10)

La palabra URTICARIA deriva de la palabra
 URTICA = ORTICA (5)

En los párrafos anteriores, están anotadas distintas
 formas de definir a la urticaria, pero es necesario an-
 tes de entrar de lleno al tema, ubicar a la urticaria -
 dentro de la extensa patologia dermatológica.

La piel, es un órgano frontera que está expuesto a -
 las agresiones tanto del medio ambiente externo como in-
 terno y va a reaccionar a las distintas agresiones pro-
 venientes tanto de uno como de otro sitio, en 3 formas-
 diferentes que son: DERMATITIS, PRURIGO y URTICARIA. A-
 éstas 3 formas de reaccionar de la piel, se les llama -
 DERMATOSIS REACCIONALES, capitulo de la dermatologia --
 muy extenso que comprende del 20 al 22 % de los padeci-
 mientos dermatológicos de la consulta del médico gene-
 ral. (5)

Ahora circunscribiéndonos a la urticaria, como un --
 síndrome reaccional ¿que tan frecuentemente se presenta?

I N C I D E N C I A

SWINY (1941): En contró que más de la quinta parte de la población ha tenido alguna vez en su vida por lo menos un brote de urticaria. (1)

SHELDON, MATHEWS y LOVELL (1954): 15.7 % tienen por lo menos uno en la vida. (1)

LOGAN y CUSHTON (1958): Encontraron que el 1.4 % de la población atendida por médicos generales padecían urticaria. (1)

HERSLE y HELLGREN (1964): Reportaron una incidencia en Suecia de 1.85 %. (1)

MC. KEE (1966): Interrogó a 1000 pacientes que se atendían en clínicas y el 11.8 % la habían tenido. (1)

MOORE-ROBINSON y WARIN (1968): En Inglaterra encontró una incidencia del 7 %. (1)

VERHAGEN (1968): 2.25 % en la población de Africa en -- Kenya. (1)

BENDOWSKI (1968): Encontró una incidencia del 1.87 % en la población general. (1)

HELLGREN (1972): Estudió la prevalencia de la urticaria. De 36,475 personas de 5 áreas geográficas diferentes de Suecia el 0.11 % de los hombres y el 0.14 % de las mujeres, han sufrido urticaria alguna vez en la vida. (1)

HERNANDEZ PEREZ (1978): Estima que la urticaria afecta el 10 al 20 % de la población y que su mayor incidencia es en la tercera o cuarta décadas de la vida, predominando en la mujer. (9)

Para ROOK (1979); la urticaria afecta el 15 % de la población y solo el 5 % acude al dermatólogo. (10)

BOGAERT DIAZ (1979) dice que la urticaria es frecuente, comprende un 2-2.5 % de los enfermos vistos en consulta. (6)

GRAIG G. BURKHART (1980), comunica que la incidencia -- del dermatografismo en la población en general es del 5 % (11)

J. CAMI (1980), revisó las historias clínicas del servicio de urgencias del Hospital de la Santa Cruz y de San Pablo en Barcelona España durante 6 meses y encontró -- que de 17,846 ingresos, 143 pacientes tenían urticaria-aguda, lo que corresponde al 0.8 % del total. (12)

AGUILAR ANGELES (1981); del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México SSA, dice que la urticaria es muy común 15 a 20 % de la población general alguna vez en su vida ha experimentado un episodio de ella. (3)

FALLA DE ORIGEN

C L A S I F I C A C I O N

Para la clasificación de los distintos tipos de urti
caria, es necesario conocer la morfología, topografía,-
 evolución, factores desencadenantes y los mecanismos --
 básicos que originan cada uno de ellos, como actualmen-
 te se desconoce gran parte de lo mencionado, no se cuen-
 ta con una que sea del todo satisfactoria (1). Es por
 éste motivo que se encuentran en la literatura, distin-
 tas formas de clasificarla, sin lograr encontrar una --
 uniformidad en los criterios.

J.L. CORTES dice que existen 3 variedades del síndro
me, a las que llama (8):

- 1.- URTICARIA
- 2.- EDEMA ANGIONEUROTICO
- 3.- DERMOGRAFISMO

Otros autores (1,10) dicen que los tipos de urtica
ria que están bien definidos son:

- 1.- DERMOGRAFISMO
- 2.- URTICARIAS FISICAS
- 3.- URTICARIAS COLINERGICAS
- 4.- EDEMA ANGIONEUROTICO HEREDITARIO
- 5.- URTICARIAS ORDINARIAS

PAUL P. VAN ARSDEL (20) propone la siguiente clasi-

ficación:

1.- ALERGICAS

- a) Drogas
- b) Alimentos
- c) Alergenos contactantes
- d) Alergenos inhalados

2.- TOXICAS

- a) Drogas y agentes químicos secretores de histamina
- b) Alimentos

3.- ANORMALIDADES INTRINSECAS DEL HUESPED

- a) Aumento en los depósitos del mediador
 - Urticaria Pigmentosa
 - Mastocitosis Sistémica
- b) Sensibilidad Física
 - Colinérgica
 - Al Calor Localizada
 - Al Frío
 - Esporádica
 - Familiar
 - Secundaria
 - A la Luz (con 6 tipos)
 - Dermografismo
 - Presión
 - Vibración
 - Acuagénica
 - Descompresión
 - Deficiencia de los inhibidores de los mediadores
- c) Enfermedades Subyacentes
 - Infecciones
 - Parasitarias
 - Virales
 - Hepatitis B
 - Mononucleosis Infecciosa
 - Por Hongos
 - Candida Albicans
- d) Otras
 - Tumoraciones, especialmente los Linfomas
 - Lupus Eritematoso Sistémico
 - Vasculitis
 - Policitemia Vera
 - Fiebre Familiar del Mediterraneo
 - Porfiria
 - Amiloidosis Hereditaria
 - Tirotoxicosis
- e) Psicógenas

4.- DESCONOCIDAS

- a) Labilidad de los Mastocitos idiopática

En relación a su etiopatogenia, varios autores ---
 (1,5,9,10,13) clasifican a la urticaria en:

- 1.- ALERGICA
- 2.- NO ALERGICA

K.A. ARNDT (14) las divide en:

- 1.- INMUNOLOGICAS
- 2.- NO INMUNOLOGICAS

y subdivide a las NO INMUNOLOGICAS en 2:

- a) URTICARIAS COLINERGICAS
- b) DERMOGRAFISMO

La gran mayoría de los autores, (1,5,6,9,10,12,13,14, 15,16,17,18,20) coinciden en clasificar a la urticaria desde el punto de vista de su evolución y distinguen 2- tipos de urticaria:

- 1.- AGUDA
- 2.- CRONICA

Sin embargo no existe una unidad de criterios que defina hasta cuando es aguda y hasta cuando es crónica. - Las opiniones de los diferentes autores varían de la -- siguiente forma:

Urticaria aguda

menos de 3 semanas
 menos de 6 semanas
 menos de 1 mes
 menos de 2 meses
 menos de 2 meses

Urticaria crónica

más de 3 semanas (9)
 más de 6 semanas (14,16,17)
 más de 1 mes (13)
 más de 2 meses (1,6,10)
 más de 2 a 6 meses (20)

Por lo que toca a la Urticaria Crónica, motivo del presente trabajo, PETER D. GOREVIC (17) en 1980, publicó la siguiente clasificación:

URTICARIAS CRONICAS

I.- URTICARIAS FISICAS (17-21%)

A) ADQUIRIDAS

B) HEREDITARIAS

II.- URTICARIAS IDIOPATICAS (80%)

IA.- URTICARIAS FISICAS ADQUIRIDAS:

1.- FRIO (1-2%)

a) Primaria

b) Secundaria

2.- COLINERGICA (5-7%)

3.- DERMOGRAFISMO (8.5-13%)

a) Primario

b) Secundario

4.- SOLAR (menos del 1%)

5.- PRESION (menos del 1%)

a) Inmediata

b) Retardada

6.- CALOR (rara)

7.- AGUA o ACUAGENICA (rara)

IB.- URTICARIAS FISICAS HEREDITARIAS

1.- FRIO

a) Fiebre, leucocitosis, artralgias (8 familias)

b) Retardada (1 familia)

2.- CALOR LOCALIZADA (1 familia)

3.- EDEMA ANGIONEUROTICO VIBRATORIO (1 familia)

4.- PROTOPORFIRIA SOLAR ERITROPOYETICA

PAUL C. ATKINS (19), subdivide a la Urticaria Fisica por calor, en 2 tipos:

a) URTICARIA COLINERGICA

b) URTICARIA POR CALOR LOCALIZADA

E T I O L O G I A

La urticaria puede ser causada por innumerables factores, a continuación se señalan las principales categorías etiológicas de este trastorno:

- 1.- FARMACOS (5,10,13,15,16,21,22,40,44)
- 2.- ALIMENTOS (5,10,13,15,16,21,22,43,44)
- 3.- ALERGENOS INHALADOS (5,10,13,16,21,22,44)
- 4.- INFECCIONES (5,10,15,16,22,31,37,44)
- 5.- FACTORES PSICOLOGICOS (5,10,13,15,16,22,41,44)
- 6.- ENFERMEDADES SISTEMICAS (10,16,21,22,24,28,42)
- 7.- SUBSTANCIAS PENETRANTES Y POR CONTACTO (10,16,21,22, 23,30,34,35,38)
- 8.- PICADURAS Y MORDEDURAS DE INSECTOS Y ARTROPODOS (16, 21,22,44)
- 9.- PROCESOS QUE ACTIVAN EL COMPLEMENTO Y EL DEPOSITO DE COMPLEJOS INMUNITARIOS (10,15,16,21,22,39,46,47)
- 10.- ANORMALIDADES GENETICAS (16,22)
- 11.- AGENTES FISICOS (5,13,15,16,17,19,21,22,25,26,27,29, 32,33,36,44)

FARMACOS:

Algunas de las causas más frecuentes de la urticaria, la constituyen la ingestión o inyección de productos -- farmacológicos y químicos. Casi cualquier fármaco puede causar el trastorno en especial antibióticos, sedantes, tranquilizantes, analgésicos, laxantes y diuréticos.

La penicilina es con mucho, la causa más frecuente de urticaria de origen farmacológico y es debida a una reacción de tipo alérgico (10,16,22). Es importante recordar que cantidades minúsculas de este antibiótico están presentes en varios productos lácteos, pues se utiliza algunas veces para el tratamiento de las vacas y como preservador de la leche a pesar de estar prohibido por la ley (15). La cerveza es otra causa de urticaria por la presencia de penicilium en los productos de la fermentación (15).

Muy diversas drogas a veces hacen que las células cebadas o los basófilos liberen histamina por mecanismos aun no conocidos, algunos autores (22) explican esto por mecanismos inmunológicos, en tanto que otros los atribuyen a mecanismos no inmunológicos (21). Algunos de estos fármacos son: morfina, codeína, d-tubocurarina, polimicina, clorotetraciclina, estilbamidina, quinina y tiamina.

La aspirina interviene como causa y agente de exacerbación de la urticaria (22). La reacción de sensibilidad a la aspirina y la sensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos como indometacina, aminopirina y ácido mefenámico sugiere la participación importante de las prostaglandinas, dado que todos los fármacos mencionados inhiben a la síntesis de prostaglandina (21).

Algunos estudios han señalado que el estado clínico de 20 a 40 % de los pacientes con urticaria crónica se exacerbó con la aspirina, además han demostrado que los

individuos sensibles a dicho fármaco muestran un índice de reacciones urticarianas mayor de lo normal a los colorantes de anilina como la tartracina, ácido benzoico e indometacina (22).

ALDRIGE, MARIN y SMITH (40), citan una lista de -- antihistaminicos de uso común en Inglaterra para el tratamiento de la urticaria que contienen colorantes y conservadores que pueden exacerbarla.

Los tintes Azo como la Tartracina y los derivados -- del ácido Benzoico, se utilizan como conservadores y colorantes en alimentos y drogas (40).

La Tartracina es un tinte Azo de color amarillo que se usa en forma extensa en preparaciones de antihistaminicos como: Maleato de Parabromodilamina (Dimetane) tabletas, Clorhidrato de Hidroxicina (Atarax) tabletas de 25 mg, Clorhidrato de Tripolidina (Actifed Syrup). Otros tintes Azo que exacerban la urticaria son New-Cocaine, Sunset Yellow presente en el elixir Actidil (40)

Los antihistaminicos que contienen benzoatos como -- conservadores son: Maleato de Parabromodilamina (Dimetane) elixir, Actidil elixir, Maleato de Parabromodilamina (Dimetapp) elixir, Clorhidrato de Tripolidina (Actifed Syrup) (40).

Es necesario identificar la presencia de éstos agentes en los preparados antihistaminicos, para no administrarlos a los pacientes sensibles a ellos. (40). Sin embargo, curiosamente el PLM no menciona que estos preparados contengan las sustancias antes mencionadas.

Los antihistamínicos que no contienen aditivos que - pudieran agravar la urticaria son: Clorhidrato de Difen hidramina (Benadryl) cápsulas, Clorhidrato de Hidroxiclona (Atarax) tabletas de 10 mg., Actidil tabletas, Optimine tabletas, Ciproheptadina (Periactin Syrup), Maleato de Parabromodilamina (Dimetapp L.A.) tabletas, Clorhidrato de Tripolidina (Actifed) tabletas. (40)

ALIMENTOS:

Los alimentos se han señalado como causa común de urticaria. Algunos autores opinan (10,15) que éstos son causa frecuente de la forma de urticaria aguda y -- que es raro que produzcan la crónica.

La urticaria puede deberse a las proteínas del alimento o a las sustancias que se les añaden para su conservación color o sabor (22).

Los que producen este trastorno con mayor frecuencia son: nueces, mariscos, pescado, huevo, bayas frescas -- (fresas en especial), tomate, chocolate, queso y leche (10,15,16,22).

Las sustancias naturales o sintéticas que se encuentran en los alimentos y que pueden ser causa de urticaria son: colorantes azoicos como la tartracina, los derivados del ácido benzoico, la penicilina, mohos, --- ácido cítrico y los salicilatos (22).

MASUKO FUJITA (43) comunicó un caso de urticaria - debido al Ciclamato de Sodio, sustancia que se utilizaba como sustituto del azúcar, pero en 1970 en Estados-

Unidos e Inglaterra se suspendió su uso por sus efectos secundarios como son: fotosensibilidad, Ca de vejiga en ratones y urticaria crónica.

ALERGENOS INHALADOS:

Los alergenos que se inhalan como pólenes, esporas - de mohos, caspa de animales, polvo, productos vegetales y aerosoles pueden dar lugar a urticaria. Estas reac-- ciones son raras pero cuando surgen, el individuo a me-- nudo es atópico, sufre de síntomas respiratorios y la - urticaria muestra características estacionales (10,21, 22,45).

INFECCIONES:

Diversos agentes infecciosos (16,22) causan a ve-- ces urticaria.

Las infecciones focales, aunque fueron mencionadas - frecuentemente como causa de urticaria en la literatura médica antigua, tal vez constituye una causa rara (22, 31) de este trastorno. Sin embargo, K. THYAGARAJAN -- (37) publica un caso de urticaria crónica debido a la presencia de abscesos en las raíces de varios dientes y dice que en su experiencia, ha encontrado como causa co-- mún de urticaria crónica la presencia de focos sépticos en la región dental. Ejemplos de infecciones bacteria-- nas focales y crónicas que se acompañaban de urticaria-- son: los de los senos faciales, dientes, amígdalas, tó-- rax, vesícula, vías gastrointestinales y genitourina---

Rias.

Algunas infecciones virales sistémicas que también se acompañan de lesiones urticarianas son: hepatitis -- (en especial la forma por suero), mononucleosis, e infecciones por virus coxsackie.

Las micosis que pueden producir urticaria son: dermatofitosis y candidiasis.

Las infecciones parasitarias que a veces se acompañan de urticaria son: amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, paludismo y helmintiasis.

FACTORES PSICOLÓGICOS:

Psicológicamente la piel es un órgano de expresión emocional, prueba de ello son: el rubor, la palidez y la sudoración, que acompañan al miedo, la vergüenza o la emoción (41).

La piel por ser un órgano receptor de sensaciones y terminal de expresión, es un campo favorable para el enlace psicosomático (41).

Se ha observado que aproximadamente en un tercio de los pacientes con urticaria crónica, se encuentran presentes los factores psicológicos (10).

Otros autores opinan que en algunos individuos no hay duda de que los factores psicológicos pueden exacerbar una urticaria crónica debida a otras causas. En otros pacientes las alteraciones psicológicas pueden ser la causa única de la urticaria (16, 22).

Sin embargo, los psicoanalistas no separan lo orgáni

co de lo psicológico, diciendo que ambos se encuentran actuando sobre el paciente en mayor o menor grado.

SHNEIDER (41) insiste sobre ésto y dice: "Denominar como somático o psíquico es un viejo error. Puede aceptarse sólo como un artificio para enfocar la unidad patológica global. Lo más orgánico tiene siempre resonancia psíquica y lo más psicógeno puede acompañarse o desembocar en un proceso orgánico".

Es por esta razón que M. LOPEZ BOTET (41), aconseja que en toda urticaria crónica confusa en su etiología, es necesario buscar la ayuda del psiquiatra.

ENFERMEDADES SISTEMICAS:

Es raro, pero en ocasiones la urticaria puede aparecer junto con enfermedades de órganos internos (22).

Se le ha visto asociada al lupus eritematoso sistémico en el 7 a 9 % de los casos (22), también a la artritis reumatoide juvenil, fiebre reumática, vasculitis necrosante y polimiositis.

Existe cierto vínculo entre la urticaria y algunos trastornos endócrinos y se le ha encontrado junto con hipertiroidismo (10,22,24,28) y en mujeres embarazadas o no como una autoinmunidad a hormonas del tipo de la progesterona (10, 22, 28, 42).

Se le ha visto asociada a la fiebre por etiocholanolone (42), metabolito intermedio de los andrógenos sintetizados por la corteza adrenal, los ovarios y los testículos, el cual si no se conjuga o esterifica en el

hígado por la glucuronil transferasa, aumentan las concentraciones plasmáticas de la forma libre y produce -- fiebre. GUNTER GOERZ (42) reporta un caso de urticaria crónica que aparecía junto con los ataques febriles que se presentaban antes y durante la menstruación y -- que coincidían con el aumento de las concentraciones -- plasmáticas de ethiocolanólone libre. Este padecimiento se diferencia, de la dermatosis autoinmune inducida por progesterona, porque en ésta última las lesiones urticarianas aparecen durante toda la fase lútea del ciclo menstrual.

Las personas con carcinomas, linfomas y leucemias en ocasiones muestran reacciones urticarianas. Algunas de éstas presentan cuadros atípicos en relación a las reacciones urticarianas. Algunas publicaciones señalan que la urticaria ha desaparecido al eliminar el tumor y ha vuelto a aparecer al retornar el proceso maligno.

Otros trastornos que pueden acompañarse de urticaria son: policitemia vera (22,24), amiloidosis, urticaria pigmentosa, penfigoide buloso y dermatitis herpetiforme.

SUBSTANCIAS PENETRANTES Y POR CONTACTO: (URTICARIA POR CONTACTO)

Se ha llamado urticaria por contacto a la presencia de eritema y ronchas en respuesta a la aplicación de varios componentes químicos (35).

Aparece usualmente dentro de los primeros 20 ó 30 -- min. después del contacto con el agente y desaparece rápidamente cuando el agente agresor se retira. (35).

Puede ser desencadenada por innumerables agentes como: alimentos, medicamentos, saliva de animales, caspa, polen, pasto, algas, productos industriales (10), --- carne de res cruda (23), implantes de metal como las aleaciones de nickel, cobalto y cromo presentes en los clavos para reparar fracturas, el cobre presente en los dispositivos intrauterinos o al tantalum que se encuentra en grapas para suturar heridas (30).

Como las ronchas aparecen en los sitios que están en contacto con el alergen, la topografía más frecuente es la boca y las manos (10).

La ausencia de síntomas sistémicos como asma, urticaria generalizada o prurito después de la ingestión de un alergen en los alimentos y la presencia de inflamación o edema localizado de lengua, mucosa bucal y la -- bios indica que la reacción se debe al contacto directo del alergen, más que a la ingestión per se del mismo (38).

La urticaria por contacto ha perdido categoría al -- ser incluida dentro de las dermatitis por contacto, sin embargo no existe relación fisiopatológica entre ambas (35).

La dermatitis por contacto representa una respuesta inmunológica tipo IV o mediada por células, mientras -- que la urticaria por contacto se debe a una hipersensibilidad tipo I o sea a un efecto directo del contactante sobre los vasos sanguíneos, a una secreción de elementos vasoactivos por los mastocitos y a algunos otros

mecanismos desconocidos (35).

En sentido estricto la urticaria que se produce por la inhalación, ingestión o absorción de un agente a --- través de las mucosas no debe ser clasificada como urti caria de contacto (35).

Además la aparición de eritema y edema que se presen ta en forma inmediata y que se torna eczematosa por la presencia de una dermatitis por contacto previa, no debe ser considerada como una urticaria por contacto, pues es una respuesta mediada por células debida a un Ag. -- que se absorbió rápidamente a través de una piel cuya - barrera epidermica se encuentra alterada y donde existí a una sensibilidad previa (35).

Sin embargo, algunos autores han señalado la coexis tencia de 2 ó más reacciones cutáneas debidas a un sólo agente causal. TANAKA T. (34) comunica un caso en el que coexistieron una dermatitis por contacto ulcerativa debida al silicato de sodio y urticaria por contacto al mismo agente (34).

La urticaria por contacto se clasifica en 3 grupos:

- 1.- URTICARIA POR CONTACTO NO INMUNOLOGICA
- 2.- URTICARIA POR CONTACTO INMUNOLOGICA
- 3.- URTICARIA POR CONTACTO POR MECANISMOS DESCONOCIDOS

URTICARIA POR CONTACTO NO INMUNOLOGICA (35): Es cau sada por substancias urticariogénicas primarias y por - lo tanto afecta a todos los individuos sin que necesaa riamente exista una sensibilización previa.

Es el tipo más común de urticaria de contacto y quizá la menos seria, ya que no se han observado reacciones anafilácticas.

Aún no se entienden muy bien los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en éste tipo de urticaria, posiblemente se deba a la liberación por los mastocitos - en forma directa, de sustancias vasoactivas como histamina, SRS-A, bradicuininas y otras sustancias vasoactivas, debida a la estimulación de un agente contactante que penetre rápidamente. Sin embargo también debe considerarse la posibilidad de que exista un efecto directo del contactante sobre las paredes de los vasos sanguíneos.

URTICARIA POR CONTACTO INMUNOLOGICA (35): Representa una respuesta inmunológica tipo I ya que se ha demostrado en varios casos que existe un Ag. específico para Ig E y se necesita que exista un contacto previo con el Ag. para que ocurra la reacción. Este tipo de urticaria por contacto es poco común y en ésta si se puede presentar una reacción anafiláctica.

URTICARIA POR CONTACTO POR MECANISMOS DESCONOCIDOS (35)
Tiene un patrón de reacción en la que intervienen mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.

Afecta a pocos individuos y algunos pacientes reaccionan a la primera exposición.

Pueden presentarse reacciones sistémicas severas.

Las características fisiopatológicas son inciertas.

Se consideran urticarias por contacto a 4 formas de urticaria física:

- 1.- Urticaria al calor localizada: Se piensa que tiene un mecanismo no inmunológico.
- 2.- Urticaria al frío adquirida: se considera alérgica.
- 3.- Urticaria solar: por mecanismos desconocidos.
- 4.- Urticaria acuagénica: por mecanismos desconocidos.

PICADURAS Y MORDEDURAS DE INSECTOS Y ARTROPODOS

La urticaria y el edema angioneurótico, pueden ser resultado de una reacción a la picadura de algunos insectos, en particular los himenópteros como abejas, avispas, avispones amarillos y hormigas (21).

PROCESOS QUE ACTIVAN EL COMPLEMENTO Y DEPOSITO DE COMPLEJOS INMUNITARIOS.

En los últimos años se ha prestado mayor atención a la importancia de los procesos de activación del complemento y complejos inmunes en la producción de urticaria.

Han aparecido datos en la literatura que relacionan la urticaria con hipocomplementemia, signos de vasculitis leucocitoclástica cutánea en el estudio histopatológico o bien ambos datos (22,39). La vasculitis urticariana (21,22), la enfermedad del suero (10,22) y

el edema angioneurótico hereditario (22) constituyen ejemplos en los que según los autores, las lesiones urticarianas dependen de reacciones de activación del complemento o presencia de complejos inmunes.

VASCULITIS URTICARIANA (22,46,47): La vasculitis, a semejanza de la urticaria no es una enfermedad específica en sí, sino que representa un cuadro reactivo de la piel causado por una gran variedad de sustancias y comprende diferentes mecanismos patógenos que dan por resultado el depósito de complejos inmunes.

En los últimos años se han señalado casos aislados - en los que hubo superposición de dos cuadros de reacción cutánea propios de la urticaria y de la vasculitis.

Dichas publicaciones sugieren que algunos pacientes pueden mostrar un cuadro clínico de urticaria, en el cual el examen histopatológico de la piel demuestra que se trata de una vasculitis leucocitoclástica.

Estos pacientes no constituyen un grupo homogéneo, pero poseen en común algunos signos clínicos y de laboratorio.

Desde el punto de vista clínico, las características más comunes son: persistencia de cada lesión urticariana por más de 24 hrs., desaparición de las lesiones, pero con persistencia de secuelas como púrpura o exfoliación y la presencia de artralgiás. Otros signos clínicos que a veces surgen en éstos pacientes son: fiebre, artritis, linfadenopatía, dolor gastrointestinal, glomerulonefritis, angioedema, lesiones cutáneas -

similares a la del eritema polimorfo y livedo reticularis.

Las anomalías de laboratorio más comunes en este trastorno son aumento de la velocidad de sedimentación-globular e hipocomplementemia. Otros datos de laboratorio que a veces se observan en este grupo de pacientes-incluyen: complejos inmunes circulantes, precipitinas - Clq de bajo peso molecular (7S) e inmunofluorescencia - directa positiva en los vasos sanguíneos de la piel. Algunos pacientes tienen anticuerpos antinucleares en --- títulos bajos.

ANORMALIDADES GENÉTICAS (16,22):

Los factores genéticos son importantes en los siguientes tipos de urticaria y edema angioneurótico:

- Edema Angioneurótico Hereditario
- Urticaria Familiar al Frío
- Urticaria Familiar Focal al Calor
- Edema Angioneurótico Vibratorio
- Síndrome Urticariano Heredofamiliar
- Protoporfiria Eritropoyética, la cual se manifiesta - en forma ocasional como urticaria solar.

La frecuencia de ciertas formas de urticaria, especialmente la aguda, aumenta en pacientes con antecedentes genéticos de atopia.

EDEMA ANGIONEUROTICO HEREDITARIO: Es una enfermedad autosómica dominante que afecta la piel y las mucosas del tracto respiratorio y gastrointestinal. La afección de-

la piel se caracteriza por la presencia de edema sin -
godete positivo y no pruriginoso. La afección del trac-
to gastrointestinal a nivel de la mucosa puede producir
dolor tipo cólico que simula la presencia de un abdomen
agudo.

La afección del tracto respiratorio puede producir -
un edema laríngeo y puede poner en peligro la vida.

AGENTES FISICOS:

Existen ciertas formas de urticaria que pueden ser -
precipitadas por agentes físicos.

Se clasifican de la siguiente forma (17):

URTICARIAS FISICAS ADQUIRIDAS

- 1.- Frío (1-2 %)
 - a) Primaria
 - b) Secundaria
- 2.- Colinérgica (5-7 %)
- 3.- Dermografismo (8,5-13 %)
 - a) Primerio
 - b) Secundario
- 4.- Solar (menos del 1 %)
- 5.- Presión (menos del 1 %)
 - a) Inmediata
 - b) Retardada
- 6.- Calor (rara)
- 7.- Agua o Acuagénica (rara)

URTICARIA FISICA HEREDITARIA

- 1.- Frío
 - a) Fiebre, leucocitosis, artralgias (8 familias)
 - b) Retardada (1 familia)
- 2.- Calor Localizado (1 familia)
- 3.- Edema Angioneurótico Vibratorio (1 familia)
- 4.- Protoporfiria

Con excepción de la urticaria por presión, los ataques de todas las urticarias físicas duran tan sólo 30-60 min., tiempo mucho más corto que los ataques de urticaria típicos (16,22).

Sin embargo otros autores opinan que el tiempo de aparición y la duración es variable. En la urticaria al frío familiar las lesiones aparecen de media hora a varias horas después del estímulo y desaparecen a veces - días después. En el dermatografismo, urticaria a la presión, urticaria al frío retardadas, las lesiones aparecen 4 - 6 hrs. después del estímulo e inclusive mucho - más tiempo después del mismo. En las urticarias inmediatas las lesiones aparecen 5 - 10 min. después del estímulo, la reacción llega a su clímax a los 10 - 30 min. y desaparece a los 60 - 90 min. (17).

Las urticarias físicas, pueden encontrarse asociadas a otras enfermedades (17);

A) URTICARIA AL FRIO:

- 1.- Parásitos
- 2.- Reacciones al piquete de insectos
- 3.- Infecciones virales
- 4.- Inmunizaciones
- 5.- Discracias de células B
- 6.- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
- 7.- Drogas: Penicilina, Griseofulvina

B) DERMOGRAFISMO:

- 1.- Mastocitosis
- 2.- Embarazo
- 3.- Menopausia
- 4.- Picaduras de avispa o abeja
- 5.- Después de una urticaria aguda por una reacción alérgica por ejemplo a drogas

- 6.- Hipertiroidismo
- 7.- Enfermedades Psiquiatricas
- C) URTICARIA SOLAR
 - 1.- Protoporfiria Eritropoyética
 - 2.- Lupus Eritematoso Sistémico
 - 3.- Tratamiento con Sulfonamidas
- D) PRESION INMEDIATA
 - 1.- Síndrome Hipereosinofílico
- E) URTICARIA COLINERGICA
 - 1.- Asma inducida por el ejercicio
 - 2.- Dermografismo
 - 3.- Urticaria al frío.

DERMOGRAFISMO O URTICARIA FACTICIA:

Se provoca al frotar la piel, dando lugar a la aparición de una roncha de 2 mm o más con eritema en la piel que la circunda y que se difunde desde la roncha hasta una distancia de 5 - 10 mm. aprox. (27).

Es la más frecuente de todas las urticarias físicas--siendo del 8 al 9% de todos los casos de urticaria (16) La incidencia de ésta forma de urticaria en la población en general es del 5 % aprox. (16).

Existen distintas variedades de dermatografismo:

-Dermografismo-prueba (33): Sería aquel que aparece en un paciente con urticaria y que es muy frecuente en la práctica diaria.

-Dermografismo enfermedad (33): Aparece progresiva o súbitamente en el curso de la vida, evoluciona por brotes, se localiza en las zonas de fricción y generalmente es pruriginoso. Este tipo de dermatografismo puede ser sintomático de diversas afecciones, como alteraciones -

hepáticas (?), mastocitosis, urticaria de tipo alérgico etc. a las que puede estar asociado y desaparecer al su primir la causa o persistir durante meses o años.

-Dermografismo blanco (33): A veces, en enfermos atópicos o en ancianos la reacción dermatográfica se acompaña de un fenómeno de vasoconstricción sostenido a los que se ha llamado dermatografismo blanco.

-Dermografismo negro (33): Es una variedad hemorrágica del dermatografismo.

-Dermografismo Retardado (16,33): En ésta variedad, - la reacción inmediata habitualmente es fugaz y suave, - le sigue un período de latencia de varias horas y posteriormente reaparecen las lesiones en el mismo sitio, - pero son más acentuadas y persisten por uno o dos días. El edema que se presenta abarca hasta tejido celular -- subcutáneo.

-Dermografismo Retardado ampollar (33): A diferencia del caso anterior, en ésta variedad el edema se extiende hasta dermis pero su intensidad es de tal magnitud, - que provoca el despegamiento dermoepidérmico con formación de ampollas.

-Dermografismo rojo (27): Tiene características que - lo diferencian del dermatografismo ordinario: a) al fro-- tar se provoca la reacción más fácilmente y con mayor - rapidez, b) después del estímulo se presenta eritema en el área estimulada y poco después aparece una roncha di fusa en el área eritematosa, c) la roncha puede ser pal pada y si se estira la piel para hacer desaparecer el - eritema, la roncha se hace aparente, d) si se vuelve a-

aplicar el estímulo en el mismo paciente aparece un eritema de 5 - 10 mm. pero no aparece una roncha, de ésta forma se descarta la presencia de dermatografismo ordinario, e) los pacientes se quejan de prurito generalizado, que empeora cuando permanecen en lugares calientes, después de baños calientes o al sudar después del ejercicio, f) muchos pacientes refieren ansiedad, g) algunos pacientes presentan prurito de grado variable en el sitio estimulado, h) la roncha desaparece en 15 min. y el eritema en 1 hr. i) si después de 1 hr. de haber desaparecido la roncha se aplican nuevos estímulos (media -- y una hora después) aparece el mismo grado de dermatografismo rojo, lo que indica que no tiene un período refractario como el dermatografismo ordinario.

-Dermatografismo colinérgico (27): Es raro, se presenta en pacientes con urticaria colinérgica severa. En éstos pacientes al rasguñar la piel, aparece el eritema y ronchas pequeñas, características de ésta urticaria.

URTICARIA POR PRESION (16):

Se manifiesta por edema profundo frecuentemente doloroso que se presenta de 4 a 6 hrs. después de haber aplicado la presión. Usualmente persiste por 8 a 12 hrs.

URTICARIA AL FRIO (16):

Se presenta en forma hereditaria y adquirida.

La urticaria familiar al frío es poco frecuente. Se hereda en forma autosómica dominante.

Se caracteriza por la presencia de una reacción retardada que se presenta de 30 min. a 4 horas, después de exponerse al frío, con aparición de fiebre, artralgias, leucocitosis prueba del cubo de hielo y de transferencia pasiva negativas.

La urticaria al frío primaria adquirida o esencial, es la que se presenta en la gran mayoría de los casos de urticaria al frío. Se caracteriza por: a) se presenta después de pocos minutos del estímulo, b) no hay --- fiebre, artralgias ni leucocitosis c) prueba del cubo de hielo positiva, d) prueba de la transferencia pasiva positiva en el 50 % de los casos.

La urticaria al frío puede ser vista en el inicio -- como un síntoma asociado a una enfermedad subclínica como: crioglobulinemia, criofibrinogenemia, hemólisis al frío, sífilis, enfermedad vascular del tejido conectivo, enfermedades malignas hematopoyéticas.

En los pacientes muy sensibles a la urticaria al frío al nadar en agua fría, pueden presentar una sudoración-excesiva que puede dar lugar a una hipotensión y síncope con graves consecuencias.

BEATE M. CZARNETZKI (26), describe el caso de un-paciente que presentó ronchas al aplicar frío, pero no en el sitio del estímulo sino en la vecindad de éste. - Este tipo de urticaria física puede representar una variedad localizada muy rara de urticaria al frío.

URTICARIA AL CALOR:

Es un tipo raro de urticaria. Puede ocurrir en forma localizada, pocos minutos después de haber entrado en contacto con el objeto caliente (16). En la literatura se encuentran descritos 16 casos (19). También --- existe un caso de urticaria familiar que se presentó pocas horas después del estímulo (16).

URTICARIA COLINERGICA:

Se observa en el 5 - 7% de todos los casos de urticaria y es provocada por: a) calor, b) stress, c) ejercicio (16). Tiene características clínicas especiales. Se presentan ronchas pequeñas (1-3mm), con una gran -- franja eritematosa que las rodea (16).

Se piensa que éste tipo de urticaria se produce cuando los receptores de acetilcolina estimulan a los mastocitos , lo que da lugar a un aumento del cGMP intracelular, lo que a su vez produce un aumento en la secreción de histamina (16).

KAM S. TSE (36), dice que la urticaria y el edema angioneurótico que se producen después del ejercicio, - se deben quizá a una anomalía en el metabolismo básico del sistema musculoesquelético. La acidosis inducida por el ejercicio puede potencial la secreción de histamina. En un estudio publicado en 1971, se dice que el pH óptimo para la secreción de histamina debe ser ácido y es de 6.7 a 6.8 .

ALLEN P. KAPLAN (29) comunica 2 casos en los que -

además de presentar urticaria generalizada después del ejercicio, mostraron lagrimeo, sialorrea, diarrea e hipotensión.

URTICARIA SOLAR (25):

Aparece a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 20 y 40 años. En estos casos después de unos minutos de haberse expuesto al sol, aparecen eritema, prurito y ronchas, lesiones que desaparecen más o menos 1 hr. después de la exposición.

La urticaria solar es más severa en los sitios que usualmente no están expuestos al sol, por ejemplo cuando en forma repentina se exponen grandes áreas de piel no expuestas habitualmente, se desarrolla una urticaria diseminada e inclusive, puede presentarse síntomas sistémicos como dolor de cabeza y pérdida de la conciencia.

Los pacientes sensibles a radiaciones ultravioletas de longitudes de onda de 320 a 400 nm y luz visible de 400 a 700 nm., pueden desarrollar lesiones en partes cubiertas por ropa delgada, que es atravesada por estas radiaciones. Esta topografía dificulta en muchas ocasiones el diagnóstico.

Las lámparas de luz fluorescente también pueden provocar urticaria solar.

CUADRO CLINICO
Y
DIAGNOSTICO

En realidad el cuadro clínico de la urticaria es impredecible, pues la topografía es muy variada y las lesiones pueden estar localizadas, diseminadas o generalizadas.

La morfología está constituida por la lesión elemental que es la roncha, la que se define como un levantamiento bien definido de la piel que dura minutos u horas, debido a un edema vasomotor localizado y transitorio. Las ronchas pueden variar en tamaño, forma y número.

La sintomatología principal es el prurito, aunque puede acompañarse de síntomas generales por la acción de los mediadores anafilácticos a nivel de los receptores específicos en los diferentes tejidos produciendo aumento en la permeabilidad de los capilares por vasodilatación y así en la piel se encontrarán ronchas, en mucosa nasal aumento de la secreción de moco, en cerebro cefalea, en ojos conjuntivitis, en musculo liso broncoespasmo etc.

La evolución puede ser aguda o crónica.

Por lo tanto la exploración física no brinda la información suficiente para encontrar la causa de la urticaria a excepción de ciertos tipos de ésta que presentan algunas características propias y que quizá pudie-

ran orientar un poco hacia el diagnóstico etiológico. - Dichas características ya han sido mencionadas en el capítulo referente a la etiología de este síndrome.

Es por lo anterior, que el interrogatorio debe ser minucioso a fin de encontrar alguna pista que ayude a encontrar la posible o posibles causas y de ésta forma practicar los exámenes pertinentes que ayuden a confirmar la sospecha diagnóstica.

El siguiente cuadro menciona algunos exámenes de laboratorio que pueden orientar hacia el diagnóstico etiológico de la urticaria.

MÉTODOS DE DIAGNOSTICO (22)

<u>Método</u>	<u>Origen Sospechado</u>
I Anamnesis	
II Exploración Física	
III Pruebas de Laboratorio	
1) Biometría Hemática	
2) Velocidad de Sedimentación Globular	Procesos de activación del Complemento
3) Anticuerpos Antinucleares	
4) Niveles de Complemento	
5) Crioglobulinas	
6) Criofibrinógenos	Urticaria por frío
7) Criohemolisinas	
8) Examen general de orina y cultivo	
9) Frotis vaginal en busca de candida y tricomonas	Infecioso
10) Examen coproparasitoscópico	
11) Radiografías de: senos nasales, tórax, dientes, aparato gastrointestinal y genitourinario.	
12) Ig. E en suero	
IV Cutirreacciones	
1) Pruebas intradérmicas	Alérgenos inhalados dermatofitos, candida
2) Pruebas para agentes físicos	
a) Frotar la piel	Dermografismo
b) Cubitos de hielo	Urticaria por frío
c) Exposición a la luz	Urticaria actínica
d) Agua caliente	Urticaria al calor

FALLA DE ORIGEN

Método

V Métodos diversos

- 1) Dietas de eliminación y reincorporación de alimentos
- 2) Biopsia de piel
- 3) Marcar cada lesión para observar tiempo de dura ción.

Origen Sospechado

Alimentos

Procesos de activa
ción del complemen
to

FISIOPATOGENIA

La urticaria es el resultado de una vasodilatación - localizada que provoca un aumento de la permeabilidad - de los capilares.

¿Qué es lo que origina este aumento en la permeabilidad de los capilares? La secreción de varios mediadores de la anafilaxia, entre los que encontramos a la histamina, secretada por los mastocitos.

Otros mediadores que podrían estar presentes en la producción de los diferentes tipos de urticaria son: - quininas, serotonina, substancia de reacción lenta de la anafilaxia, prostaglandinas, acetilcolina, productos de degradación de la fibrina, anafilotoxinas (22).

Pero ¿cuál o cuáles son los mecanismos que provocan la secreción de éstos mediadores?

Se han hecho múltiples investigaciones para encontrar los mecanismos responsables de la producción de la urticaria y algunos resultados de estas investigaciones serán expuestos a continuación, pero antes se hablará - un poco de las características estructurales y funcionales del mastocito, célula muy importante en la fisiopatogenia de la urticaria.

La piel es rica en mastocitos, en promedio existen - de 7 a 12 células por mm^2 . Los mastocitos varían en tamaño y forma, contienen un núcleo unilobulado, un nucleolo y múltiples gránulos esferoidales que se encuentran en el citoplasma. Presentan metacromacia debido a

la presencia de heparina en sus gránulos (55).

La activación de los mastocitos que depende de un Ag. que provoca la secreción de mediadores, necesita de la unión de por lo menos 2 moléculas de IgE., Ca y energía (51,55).

La secreción de los mediadores por los mastocitos -- está modulada por 2 nucleótidos cíclicos: el 3'5' Adenosin Monofosfato Cíclico y el 3'5' Guanosin Monofosfato- (55).

La activación de los mastocitos también puede ser -- provocada por factores del complemento como el C3a y el C5a, por quininas, drogas y agentes físicos, los que -- pueden actuar através de reacciones dependientes de la IgE o bien por mecanismos desconocidos (55).

Los efectos de los mediadores contenidos en los gránulos de los mastocitos son (55):

- 1) Alteran la permeabilidad vascular.
- 2) Contracción del músculo liso presente en varios órganos.
- 3) Influencia sobre la motilidad de los leucocitos.
- 4) Modula la secreción de sustancias de otras células.
- 5) Elabora enzimas capaces de degradar proteínas y glicosaminoglicanos.

Se ha establecido que los eosinófilos se encuentran en el sitio de la reacción urticariana y que ésto se debe a los factores quimiotácticos producidos por los mastocitos. Se piensa que los eosinófilos inactivan posteriormente a los mediadores de los mastocitos, sin embargo no existen pruebas directas de ésta función del eosinófilo (52).

Los eosinófilos también contienen mediadores y ---
PETERS M.S. (52) encontró uno de ellos al que llamó -
 Proteína Básica Mayor (MBP). Por inmunofluorescencia --
 encontraron a la MBP, en los vasos de la dermis y en --
 las fibras del tejido conectivo y piensan que ejerce --
 una acción citotóxica en esos tejidos y produce la for-
 mación de lesiones urticarianas. O'DONELL (52) de --
 mostró que la MBP induce la liberación de la histamina-
 de los mastocitos de la rata y de los basófilos humanos.

Estos estudios sugieren que la degranulación de los-
 eosinófilos no sólo es una respuesta debida a los media
 dores de los mastocitos como tradicionalmente se ha pen
 sado, sino que pueden jugar un papel en la patogénesis-
 de la urticaria crónica (52).

Ya se mencionó que el AMPc y el GMPc se encargan de-
 modular la liberación de los mediadores de los mastoci-
 tos.

AUSTEN (53) y otros autores han propuesto que la -
 inhibición de la liberación anafiláctica de histamina -
 puede estar asociada a concentraciones elevadas de AMPc
 y que cifras elevadas GMPc potencializan la liberación -
 de la misma.

CARVAJAL CHAVEZ (53) determinó las concentraciones
 plasmáticas de AMPc y GMPc en pacientes con urticaria -
 crónica y encontró una disminución en los niveles del -
 AMPc y un aumento en los del GMPc, lo que indica que --
 la liberación de histamina en los pacientes con urtica-
 ria crónica se provoca con mayor facilidad que en las -
 personas sanas.

Hasta el momento, no se había considerado el papel - que pudieran jugar los mecanismos neurológicos en la -- producción de urticaria.

TOTH-KASA (50) aplicó una sustancia, Capsaicin en pacientes con urticaria adquirida al calor y al frío. - Esta sustancia es capaz de destruir en forma selectiva y transitoria, las terminaciones nerviosas quimiosensitivas.

Encontró que al aplicar dicha sustancia, se evitaba la aparición de ronchas por 4 a 7 días. Por tal motivo, se piensa que las terminaciones nerviosas contribuyen - en la producción de urticaria, sin embargo no se sabe - cual sea el mecanismo.

Se dice que la urticaria es:

- 1) En ocasiones un fenómeno anafiláctico (48).
- 2) En otras es una manifestación de una vasculitis hipocomplementémica (48).
- 3) En algunas más se detecta una secreción local de histamina (48).
- 4) Recientemente se piensa que ciertas anormalidades -- bioquímicas a nivel tisular o en plasma tengan un pa pel importante en la patogenia de la urticaria (48)
- 5) En el Edema Angioneurótico Hereditario encuentra --- una deficiencia del inhibidor del primer componente del complemento que es el C1 estearasa (48,54).
- 6) Recientemente se ha pensado que en otras formas de - urticaria y edema angioneurótico, también puede exis

tir una disminución de los inhibidores de proteasas plasmáticas, porque al inyectar en forma intradérmica quinina formadora de caliceína estearasa, aumenta el eritema durante una reacción urticaria y además hay comunicaciones en el sentido de que los pacientes con urticaria crónica tienen disminuidos la alfa 1-antitripsina y la anti-quinotripsina (48).

Los inhibidores de proteasas, son una familia de proteínas plasmáticas que comparten una función en común que es la de inhibir enzimas proteolíticas (48).

La relación que podría existir entre los inhibidores de proteasas y la patogenia de la urticaria podría estar en su relativa facilidad de inhibir a las quininas y sustancias similares a las quininas a nivel local o tisular (48).

N. EFTEKHARI (48) midió los niveles plasmáticos de 6 inhibidores de proteasas en pacientes con: A) urticaria crónica, B) urticaria crónica y edema angioneurótico, C) urticaria al frío, D) urticaria colinérgica. Los 6 inhibidores de proteasas fueron: 1) alfa 1-antitripsina, 2) alfa 1-anti-quinotripsina, 3) inhibidor del inter-alfa-tripsina, 4) alfa-2-macroglobulina, 5) antitrombina III, 6) inhibidor del Cl estearasa. Los resultados fueron:

-urticaria crónica: aumento del inhibidor del Cl estearasa.

-urticaria crónica más edema angioneurótico: aumento del

inhibidor del Cl y disminución del inhibidor del inter-
alfa-tripsina.

-urticaria al frío: disminución del alfa-1-antiquimotrip-
sina.

-urticaria colinérgica: disminución de alfa-1-antiquimo-
tripsina.

La urticaria al frío, es una de las urticarias fisi-
cas que pueden transferirse en forma pasiva a la piel -
sana mediante la técnica de Prausnitz-Kustner y la res-
ponsable de éste fenómeno es la IgE (49,54,56,57). -
Esto ocurre sólo en el 10% de los pacientes con urtica-
ria al frío (57).

La explicación probable para este hallazgo es que al-
gunos pacientes con urticaria al frío tienen un autoan-
ticuerpo IgE, hacia un Ag. de la piel que depende del -
frío (56,57).

Esta nueva información sobre la urticaria al frío, -
quizá pueda ser aplicable a algunas otras formas de ur-
ticarias físicas, ya que ésto mismo puede llevarse a --
cabo en el caso de dermatografismo (56,62) y urticaria-
solar. Parece ser que en los casos anteriores también -
se encuentra la IgE presente y se ha pensado que ésta -
IgE presenta un Ac. en contra de Ag. de la piel produci-
do por éstos agentes físicos (56).

Otros autores refieren que la IgM es la responsable-
de la producción de urticaria al frío y de la transfe-
rencia pasiva de la misma (58).

T R A T A M I E N T O

El tratamiento de la urticaria continúa siendo un gran problema, pues a pesar de las múltiples investigaciones que se han hecho, no se han logrado obtener resultados satisfactorios.

El tratamiento ideal de la urticaria sería aquel que suprimiera la causa desencadenante, sin embargo en muchas ocasiones a pesar de los esfuerzos, no es posible encontrarla. Por tal motivo, en la mayoría de los casos nos tenemos que conformar con dar un tratamiento sintomático, que resuelve en forma parcial el problema.

Existen diferentes factores que producen vasodilatación y que en algunos casos pueden exacerbar la reacción urticariana y que por lo mismo deberán evitarse. Los factores son: calor, ejercicio, quemadura solar, fármacos vasodilatadores, fiebre y bebidas alcohólicas. (66).

Los fármacos que más se han utilizado para tratar a la urticaria son los antihistamínicos, que en ocasiones controlan por completo los ataques de urticaria y en otras lo hacen en forma parcial o bien no lo hacen, quizá porque la histamina no es el único mediador responsable de la reacción urticariana.

Existen antihistamínicos de composición química diferente; algunos son más eficaces en el control de algún-

tipo de urticaria que otros.

Cuando alguno de los antihistaminicos no logra controlar la reacción urticariana se aconseja lo siguiente:

- 1) No utilizar antihistaminicos que contengan tartracina (66).
- 2) Comparar la cronología de la reacción urticariana con la concentración sanguínea eficaz del antihistaminico (66).
- 3) Emplear un antihistaminico de grupo químico diferente (66).
- 4) Combinación de antihistaminicos de distinto grupo -- (66).
- 5) Combinación de agentes bloqueadores de receptores H1 y H2 (Cimetidina) (3,16,65,66,67,68). Esta combinación es efectiva en algunos pacientes y en otros no lo es (65,67).

Algunos fármacos que se utilizan en el tratamiento del asma, quizá podrían ser útiles en el tratamiento de la urticaria, éstos son: teofilina, que inhibe la degradación del AMPc, el cromolin sódico y el doxantrazol, que estabilizan las células cebadas por un mecanismo desconocido (66).

En fecha reciente nació el interés en la propiedad antihistaminica de los antidepresores triciclicos. Estos agentes poseen en su estructura un radical aminoetilo que brinda efecto antihistaminico. Los compuestos con aminas terciarias son más eficaces que los que tienen -

aminas secundarias y los que presentan enlace insaturado en posición 3 de la reacción de propanamina parecen tener mayor coeficiente de conjugación. Estas dos características parecen ser aditivas pues la dócepina y la amitriptilina tienen mayor afinidad para receptores H₁ que muchos otros antidepresores tricíclicos (66).

La adrenalina tiene acción pasajera, se utiliza en la urticaria aguda y en el edema angioneurótico. Actúa a nivel de los vasos sanguíneos y sobre la concentración de nucleótidos cíclicos intracelulares del mastocito (65,65).

A continuación se señalará el tratamiento más indicado en cada tipo de urticaria.

-Dermografismo: Al rededor del 20 % de los pacientes que lo padecen presentan curación espontánea después de un año (66).

Deben evitarse los factores que provocan vasodilatación, traumatismos y presión. La aspirina parece que no agrava el dermatografismo (66).

La hidroxicina parece ser el antihistamínico de elección, aunque algunos autores mencionan que se obtienen mejores resultados al combinar un antihistamínico H₂ -- Cimetidina (64).

Otros autores opinan que la difenhidramina está indicada también (17).

-Urticaria retardada a la presión: Algunos autores opinan que los antihistamínicos no son eficaces en este tipo de urticaria (66).

Quizá es la única de las urticarias físicas que responde a dosis bajas de corticoesteroides (17) y además deberán usarse en los casos en que exista una exacerbación de la reacción urticariana (66).

-Urticaria solar: Se aconseja evitar el sol y utilizar filtros solares en forma tópica (66).

Se ha comunicado que la hidroxicina (66), los psoralenos (17,66) y las cloroquinas (17,66) dan buenos resultados.

RAMSAY (25) señala buenos resultados con la "inducción de tolerancia", al exponer al paciente en forma repetida a la luz solar o a fuentes luminosas artificiales.

-Urticaria al frío adquirida: Varios autores (17,55,66) opinan que la Ciproheptadina es el antihistamínico de elección en éste tipo de urticaria.

MISH K.J. (61) administró a 9 pacientes con urticaria al frío los siguientes medicamentos:

- 1) Doxantrazol (1200mg/24hrs.): es un thioxanthene sintético con acción similar al cromoglicato, que suprime la secreción de la histamina de los mastocitos, sólo que el doxantrazol es activo al darse por vía oral.
- 2) Salbutamol (2-4mg. 2 a 4 veces al día) más Aminofilina (200 a 400mg., 2 veces al día): se ha usado, ya que estudios in vitro con agentes beta adrenérgicos y xantinas han mostrado que inhiben la secreción de

histamina de la piel humana.

- 3) Prednisona (20-25mg/24hrs.): ha demostrado inhibir la secreción de la histamina.

Los resultados fueron como sigue:

- 1) Doxantrazol: todos mostraron una inhibición en la secreción de histamina, sin embargo 8 mostraron mejoría en la severidad de las ronchas y el prurito y 5 no tuvieron mejoría clínica a pesar de la inhibición de la secreción de histamina.
- 2) Salbutamol más Aminofilina: hubo inhibición en la secreción de la histamina en todos los pacientes, sin embargo no hubo ninguna mejoría clínica en cuanto al eritema y a las ronchas, pero si se observó una disminución en el prurito que varió directamente proporcional al grado de inhibición de la secreción de histamina.
- 3) Prednisona: se obtuvieron los mismos hallazgos que en la combinación Salbutamol Aminofilina.

-Urticaria colinérgica: Varios autores (17,55,66) reportan que la hidroxicina es el antihistamínico de elección. En los casos rebeldes el tratamiento se han llegado a usar antidepresores tricíclicos como la doxepina y la amitriptilina (66).

-Urticaria acuagénica: Se aconseja la aplicación de aceite para brindar protección y la ingesta de ciproheptadina (66).

-Urticaria a la vibración: Se aconseja la ingesta de difenhidramina (17).

-Edema Angioneurótico Hereditario: Mejora con agentes andrógenos como el danazol y el estonozolol (65,66).- Los progestágenos la agravan (66).

URTICARIA CRONICA: Se observa la presencia de:

- RONCHAS

- ERITEMA

FALLA DE ORIGEN

EDEMA ANGIONEUROTICO: Presenta

- E D E M A en región periorbitaria

DERMOGRAFISMO: Lesiones provocadas
al frotar la piel.

OXATOMIDA

OXATOMIDA

DEFINICION (71,72,73):

Agente antialérgico, derivado del Benzimidazol, se administra por vía oral, su acción es inhibir la secreción de mediadores anafilácticos y evitar la acción de los mismos a nivel de los receptores tisulares.

NOMBRE COMERCIAL: Tinsat

NOMBRE GENÉRICO: Oxatomida, R 35 443

DESCRIPCION (71,74):

Es un polvo blanco que es prácticamente insoluble en agua.

PRIMERA SINTESIS:

Se sintetizó por primera vez el 3 de marzo de 1975 - en los laboratorios de Janssen Pharmaceutica en Beerse-Bélgica desde entonces se han realizado múltiples estudios en diferentes países como: Bélgica, Alemania, Inglaterra, Francia, Japón, Argentina, México.

MECANISMO DE ACCION (71,72,74):

Quando un antígeno penetra al organismo provoca una reacción inmunológica que da lugar a la producción de Ig.E. Esta inmunoglobulina se une a los receptores de los mastocitos, produce la degranulación de los mismos y la secreción de mediadores anafilácticos como histamina, serotonina y substancia reactiva lenta de la anafilaxis (SRL-A).

OXATOMIDA:

- FORMULA
- NOMBRE QUIMICO
- MECANISMO DE ACCION

Los mediadores anafilácticos actuarán a nivel de los receptores específicos de diferentes tejidos y dan lugar a:

1.- Aumento en la permeabilidad de los capilares por la presencia de una vasodilatación. La patología que se presente dependerá del tejido afectado:

Piel	Urticaria
Mucosa nasal	Rinitis
Cerebro	Cefalea
Ojos	Conjuntivitis

2.- Contracción del músculo liso:

Bronquios	Broncoespasmo
		Asma

3.- Aumento de la secreción de moco en las glándulas de las mucosas.

La Oxatomida actúa de 2 formas:

1.- Inhibe la secreción de los mediadores anafilácticos producidos por el mastocito.

2.- Antagoniza la acción de los mediadores anafilácticos a nivel de los receptores tisulares.

La actividad antagónica parece que no es competitiva ya que, al agregar mayores concentraciones de histamina no desaparece la actividad bloqueadora de la Oxatomida- (74).

Como la mayoría de los antihistamínicos, la Oxatomida tiene actividad antimuscarínica, pero únicamente a concentraciones altas. Comparando la actividad antimuscarínica de la Oxatomida con la Atropina, ésta última -

es 1000 veces más potente que la Oxatomida (74).

Tanto la Oxatomida como los antihistamínicos H1, actúan sobre la actividad de la enzima Histamina-N-Metil-Transferasa (HMT) de la piel de la siguiente forma (74)

- 1) Inhiben la acción de la HMT a concentraciones bajas de histamina.
- 2) Provocan una activación en forma indirecta, de la HMT cuando existen altas concentraciones de histamina.

Hasta el momento, no se sabe la importancia que puedan tener estos efectos a nivel clínico (74).

INDICACIONES (71,72):

En febrero de 1980, se registraron en Bélgica las siguientes indicaciones de la Oxatomida:

- Rinitis alérgica
 - Asma
 - Urticaria crónica
 - Conjuntivitis folicular
- Indicaciones tentativas:
- Alergia alimenticia
 - Tratamiento del síndrome del retiro post-cimetidina y profilaxis de la úlcera péptica.
 - Tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerativa
 - Edema de Quinke
 - Dermatitis pruriginosas
 - Dermatitis atópica
 - Mastocitosis
 - Psoriasis
 - Aftas recurrentes
 - Migrañas

T O X I C O L O G I A :

A) Toxicidad Aguda:

Especie	Via de administración	Dosis Letal Media (DL50 mg/kg.)
Rata (72)	IV	38.4
	Oral	mayor de 2.560
Cobayo macho (74)	IV	17.7 - 30.3
hembra	IV	17.0 - 29.0
macho	Oral	254.0 - 434.0
hembra	Oral	209.0 - 469.0
Perro (72)	Oral	mayor de 1.280

Al relacionar la dosis efectiva media (DE50) más baja para evitar el shock anafiláctico (0.11 mg/kg), en cobayos con la dosis letal media, el margen de seguridad (DL50/DE50) para la administración oral de Oxatomida es de 3000. El margen de seguridad en ratas es de 530 (74).

B) Toxicidad Crónica:

Se administró Oxatomida durante 52 semanas a perros en dosis bajas, medias y altas. Los animales sobrevivieron a todas las dosis.

F A R M A C O C I N E T I C A :

ABSORCION:

A) Niveles Plasmáticos con Dosis Unicas:

HEYKANTS 1978 (75), administró a 8 voluntarios una dosis de 2mg/kg. de Oxatomida en cápsulas de gelatina. Entre 1 y 2 hrs. después de haberse administrado, las concentraciones plasmáticas fueron de 14 ng/ml, con una vida media de 25 horas. Concluyó que la absorción de la Oxatomida era pobre porque las concentraciones en plasma fueron bajas y por la presencia de grandes cantida--

des en las heces de Oxatomida sin cambios en ésta.

MEULDERMANS 1982 (75), administró Oxatomida a 3 hombres voluntarios en dosis única de 60 mg, disuelta en un medio acidificado y alcohólico. La concentración máxima en plasma, se alcanzó después de 2 a 4 hrs. de haberse administrado y los niveles variaron de 15 a 33.2 ng/ml, con una vida media de 32 hrs.

B) Niveles plasmáticos después de administrar varias dosis:

B.H.DAVIS (77) administró a 8 pacientes, Oxatomida - tabletas de 30 mg. 2 veces al día por 22 días, con objeto de determinar los niveles plasmáticos de la droga.

Los niveles plasmáticos obtenidos fueron los siguientes:

-después de la 1° dosis	12.1	2.0	ng/ml
-después de la 15° dosis	43.2	10.1	ng/ml
-después de la 29° dosis	34.9	7.4	ng/ml

Se observó que los niveles plasmáticos van aumentando poco a poco hasta el 5° ó 6° día después los niveles se vuelven estables, con valores de 20-30 ng/ml. niveles presentes poco antes de la siguiente dosis y 40 ng/ml 4 hrs. después de haber ingerido el fármaco.

Esta dosificación de 30 mg. de Oxatomida 2 veces al día es probablemente de valor terapéutico ya que los niveles plasmáticos estables producidos, son comparables con las concentraciones de la droga capaces de bloquear la secreción de histamina in vitro.

Los niveles plasmáticos que han obtenido otros autores, al administrar la droga en dosis única, son dife-

rentes a los obtenidos en este estudio. Esto quizá se-
deba a que, en éste la droga se ingirió después de los
alimentos y en los otros los pacientes estaban en ayu--
nas. Se piensa que la ingesta de la droga después de --
los alimentos mejora su absorción.

DISTRIBUCION:

Plasma: el 2% se encuentra en forma libre (75,78)
Proteínas el 91% se une a ellas (75,78)
Plasmáticas:
Células el 7% se une a ellas (75,78)
sanguíneas:

Se deposita en grasa de donde se libera poco a poco,
por lo que se podría dar una sola dosis (78).

METABOLISMO:

El hígado es el principal responsable del metaboli-
smo de la Oxatomida (72).

En 1982 MEULDERMANS (75,76) administró una dosis -
de 60 mg. en solución, encontró que las principales vías
metabólicas de la Oxatomida son:

- 1) Hidroxilación aromática de la mitad de la Benzimida-
zolona.
- 2) N-dealquilación oxidativa de la 1-piperazin-nitróge-
no.

Otras vías metabólicas importantes son:

- 3) N-dealquilación oxidativa de la:
 - a) Benzimidazolona Nitrogenada
 - b) 4-Piperacina Nitrogenada

EXCRECION:

La principal vía de excreción es la fecal, el resto se elimina por la orina (72).

En 1977 MEULDERMANS (75) administró una dosis de - 2 mg/kg de Oxatomida en cápsulas y encontró que:

- En los primeros 4 días el 90% de la dosis se había eliminado.
- El 90% de la dosis se excretó sin cambios en las heces.
- La máxima excreción urinaria se alcanzó entre 1 a 2 hrs. después de administrada la droga.
- La vida media de eliminación fue de 23 hrs.

Los metabolitos urinarios son:

- 1) 2,3-dihidro-2-oxo-1-H-benzimidazol-1-acido propiónico
Es el principal metabolito urinario. Comprende el 37% de la radioactividad en la orina de las primeras 24 hrs. (13% de la dosis) (75,76).
- 2) El segundo metabolito urinario importante, comprendió el 8% de la dosis, no pudo ser identificado.

La excreción urinaria de Oxatomida sin cambios fue menor del 0.1% (75,76).

Los metabolitos fecales son:

- 1) 6-hidroxi-oxatomida (75,76): Es el principal metabolito fecal. Comprende el 21-30 % de la dosis.
- 2) Conjugado de la 6-hidroxi-oxatomida (75,76): Es el segundo metabolito importante. Comprende el 8-12 % de la dosis.
- 3) R 55179: (75,76): Es el tercer metabolito y comprende el 2-3% de la dosis.

FALLA DE ORIGEN

B I O E Q U I V A L E N C I A :

HEYKANTS 1978 (75), administró 60 mg. de Oxatomida en 4 presentaciones diferentes:

- 1) 60 mg. en solución
- 2) 60 mg. en tabletas de 60 mg.
- 3) 60 mg. en tabletas de 30 mg.
- 4) 60 mg. en suspensión

Encontró que todas las presentaciones son bioequivalentes.

HEYKANTS 1981 (79), administró a 7 pacientes, Oxatomida en 2 presentaciones diferentes, tabletas de 30 - mg. y suspensión de 25 mg/ml.

Concluyó que el grado de absorción sistémica fué similar para ambas presentaciones a una dosis de 60 mg/24 hrs. y que por lo tanto ambas en iguales dosis son bioequivalentes. Estos resultados son similares a los que obtuvo en 1978.

D O S I S (72) :Adultos:

Una tableta de 30 mg. cada 12 hrs.

Niños:

15 - 35 kgs. media tableta cada 12 hrs.

más de 35 kgs. como los adultos.

P R E S E N T A C I O N : Tabletatas de 30 mg.

E F E C T O S S E C U N D A R I O S :

Algunos autores no comunican efectos secundarios (80,85)

otros en cambio señalan los siguientes:

- 1) Somnolencia (77,78,84,86,88).
- 2) Aumento de peso (86).
- 3) Ligero aumento de TGO y TGP sin poderlo atribuir por completo al medicamento (86).
- 4) Fatiga (78)
- 5) Constipación (78)
- 6) Hipotensión (78)
- 7) Dolor abdominal (78)

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS

FELDMAN 1982 (80), estudió la interacción de la - Oxatomida y los siguientes medicamentos:

- Glucósidos cardíacos
- Antihipertensores
- Antidiabéticos
- Anticoagulantes

No encontró interacción con la administración simultánea de Oxatomida y éstos medicamentos.

ESTUDIOS CLINICOS:

Se han realizado múltiples estudios para valorar los efectos terapéuticos de la Oxatomida sobre la urticaria crónica y varios autores (78,80,82,83,84,85,86,88), - opinan que es eficaz para controlar dicha dermatosis.

F. DHONDT 1980 (81), administró una suspensión de Oxatomida a una dosis de 1 mg/kg. 3 veces al día, en 16 niños en edades comprendidas entre 3 meses y 8 años, -- que padecían urticaria, rinitis alérgica, bronquitis --

espástica. Los resultados fueron buenos y sin que se presentaran efectos secundarios.

J.D. CREE 1980 (87) estudió los efectos de la Oxatomida en pacientes adultos con rinitis alérgica, dermatosis alérgicas, asma y enfermedades gastrointestinales alérgicas. Los resultados son como sigue:

- efectiva en el control de la rinitis alérgica y dermatosis alérgicas.
- resultados moderados en las enfermedades gastrointestinales.
- buenos resultados en el asma de inicio reciente.

**ESTUDIO ABIERTO COMPARATIVO SIMULTANEO
OXATOMIDA VS. CLORFENIRAMINA
EN URTICARIA CRONICA.**

ESTUDIO ABIERTO
COMPARATIVO SIMULTANEO
OXATOMIDA VS. CLORFENIRAMINA
EN URTICARIA CRONICA

INTRODUCCION:

A través de la historia de la urticaria, así como la de otros síndromes clínicos bien definidos por nuestros antecesores, nos podemos percatar del conflicto continuo existente entre científicos y médicos. Los médicos, sienten la necesidad de ser racionales en sus tratamientos y abolir por completo la carga del empirismo. Los científicos, han contribuido con sus conocimientos, han dado las bases para formular las teorías que explican las enfermedades y que fustifican los tratamientos prescritos, sin embargo, éste último en ocasiones no tiene valor alguno, debido a que se prescribe en base a experiencias previas. Es por esto, que en ocasiones, los procedimientos terapéuticos permanecen sin cambios por mucho tiempo.

Antes del advenimiento de los antihistamínicos, el tratamiento de la urticaria, era un verdadero problema. El primer antihistamínico fué descubierto en 1937 por Daniel Bovet motivo por el cual se le otorgó el premio Nobel de 1957. Después de varios estudios, los antihistamínicos se empezaron a utilizar en la clínica a partir de 1946. Posteriormente se introdujeron nuevas drogas antihistamínicas, pero en la mayoría de los casos fueron meras modificaciones de las anteriores.

Los antihistaminicos actúan antagonizando en diferentes grados, la mayoría de los efectos farmacológicos de la histamina, tomando el lugar de los receptores de las células efectoras. Es por ésto, que juegan un papel muy importante en el manejo de la urticaria, pero hay que reconocer que la histamina no es el único mediador y -- que por lo tanto el tratamiento de la urticaria continúa siendo, en la actualidad, un problema terapéutico.

Es por ésta razón, que la búsqueda de nuevas drogas ha continuado. Un ejemplo de esto lo constituye la --- OXATOMIDA, motivo del presente estudio.

O B J E T I V O S D E L E S T U D I O :

- 1.- Investigar la eficacia de Oxatomida vs. Clorfeniramina en el tratamiento de la urticaria crónica.
- 2.- Investigar los efectos secundarios y su frecuencia.

M A T E R I A L :

- * Se estudió una muestra de 50 pacientes, obtenidos de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.
- * A 25 pacientes se les administró Clorfeniramina y a los 25 restantes se les dió Oxatomida.
- * Los medicamentos fueron proporcionados por el laboratorio Janssen Farmacéutica S.A. de C.V.

S E L E C C I O N D E L O S P A C I E N T E S :

Pacientes afectos de urticaria crónica, con antecedentes de 6 semanas de ataques continuos o recurrentes como

mínimo.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- * Pacientes menores de 12 años y mayores de 65 años de edad.
- * Mujeres gestantes o que no utilicen los métodos de --
contracepción adecuados.
- * Pacientes tratados con otros antihistamínicos durante los últimos 10 días.
- * Pacientes sometidos a tratamiento local o sistémico - con un corticoesteroide durante los últimos 15 días.
- * Pacientes sometidos a desensibilización.
- * Pacientes que presenten trastornos severos de tipo he
pático o renal.

METODO DE INVESTIGACION:

Estudio abierto comparativo simultáneo, dividiendo - los pacientes en dos grupos al azar, un grupo recibió - Oxatomida y el otro Clorfeniramina.

POSOLOGIA:

Una toma cada 12 horas por 30 días en ambos grupos, - uno ingirió Oxatomida tabletas de 30 mg. y el otro Clorfeniramina grageas de 8 mg.

DURACION DEL ESTUDIO:

El paciente volvió para su examen 2 y 4 semanas después de haberse iniciado el tratamiento. Como uno de -- los objetivos del estudio fue investigar el nivel de --

FALLA DE ORIGEN

tolerancia de la Oxatomida, los pacientes continuaron -
tomando los comprimidos durante las 4 semanas de la in-
vestigación aun cuando hubieran desaparecido los sinto-
mas.

TRATAMIENTOS COMBINADOS:

No se permitió el uso de medicamentos antialérgicos-
distintos de la Oxatomida, tanto con carácter local co-
mo sistémico.

CRITERIOS DE VALORACION:

La actividad del fármaco se dedujo de:

- 1.- La prevalencia e intensidad* de los síntomas si ---
guientes:
 - prurito
 - eritema
 - ronchas
- 2.- Valoración de los síntomas por parte del médico.
 - al comienzo del tratamiento
 - después de 2 semanas de tratamiento
 - después de 4 semanas de tratamiento

* la intensidad se marcó como sigue:

O = ausencia de síntomas
X = síntomas leves
XX = síntomas moderados
XXX = síntomas severos

- 3.- Valoración global del medicamento a las 4 semanas:
 - por el paciente
 - por el médico

Excelente rápida y completa

Excelente	rápida y completa desaparición de los signos y síntomas.
Buena	mejoría rápida y pronunciada.
Moderada	mejoría lenta y poco pronunciada.
Insatisfactoria	ausencia de mejoría o empeoramiento.

T O L E R A N C I A :

Se trató de averiguar los síntomas que pudieran experimentar los pacientes con respecto al medicamento, prestando una atención especial a la presencia o ausencia de efectos secundarios clásicos de los antihistamínicos a saber:

- sedación (somnolencia, disminuciones de la capacidad de concentración).
- efectos anticolinérgicos (boca seca)
- síntomas gastrointestinales (vómito, diarrea)

R E S U L T A D O S :

Se estudió un total de 50 pacientes, 25 tratados con Clorfeniramina grageas de 8 mg. y 25 con Oxatomida tabletas de 30 mg. por un lapso de 30 días.

De los 50 pacientes, finalizaron el estudio 19 del grupo de Clorfeniramina y 18 del grupo de Oxatomida, dando 2 grupos homogéneos y comparables.

El tiempo de evolución promedio de la urticaria crónica, fué de 4.01 años (±3.8 años) para el grupo de pacientes tratados con Clorfeniramina y de 3.9 años (±3.3 años) para el de Oxatomida.

La severidad de la dermatosis al inicio del tratamiento, se calificó dependiendo del grado de eritema, -

tamaño de las ronchas, topografía de la dermatosis, e intensidad del prurito. Las cifras obtenidas indican que las condiciones clínicas de principio en ambos grupos fueron similares, quizá siendo la dermatosis un poco -- más severa en los pacientes tratados con Oxatomida.

En ambos grupos, el número de enfermos que presentaron síntomas agregados a la dermatosis fué muy pequeño -- por lo que no será considerado.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos, negaron la presencia de antecedentes "alérgicos", tanto personales como familiares.

La minoría de los pacientes, refirieron haber sido -- tratados con anterioridad con procedimientos de desensibilización, con resultados nulos.

En el grupo de casos que recibieron Oxatomida el --- 100 % había tenido múltiples tratamientos previos y 89.4 % de los que recibieron Clorfeniramina. Los medicamen-- tos administrados fueron antihistamínicos y corticoesteroides principalmente. La mayoría refirió resultados es casos o nulos con dichos fármacos, o bien la presencia-- de efectos colaterales que les impedían tolerarlos.

Los resultados obtenidos al administrar la Clorfeni-- ramina y la Oxatomida, a los 2 grupos de pacientes anteriormente señalados, fueron los siguientes:

ERITEMA:

Los pacientes que presentaron eritema en ambos gru-- pos, antes del tratamiento fué similar, pero se observó

mayor severidad en aquellos que iban a ser tratados con Oxatomida (44%) en comparación con los de Clorfeniramina (37%).

El comportamiento de ambos grupos a las 2 y 4 semanas, fué semejante con respecto a la ausencia de eritema y a la presencia de eritema leve y moderado. Sin embargo, en el eritema severo se observó una marcada mejora en los pacientes tratados con Oxatomida a las 2 y 4 semanas, ya que sólo permanecieron con ese signo en forma severa el 5.5% de los casos, mientras que en el grupo de Clorfeniramina el 16% continuó presentándolo en ese mismo periodo de tiempo.

RONCHAS:

El grupo de pacientes a los que se iba a administrar Oxatomida presentó un cuadro más severo, ya que el 50% tuvieron una cantidad de ronchas moderada y el 44.5% severa, mientras que en el grupo de Clorfeniramina, fué de 47% y 37%, respectivamente.

La Clorfeniramina logra desaparecer las ronchas en el 42% de los casos a las 2 semanas, permaneciendo esta situación a las 4 semanas de tratamiento. En el grupo de Oxatomida desaparecen las ronchas a las 2 semanas -- en el 39% de los casos, siendo por lo tanto superior la Clorfeniramina en éste lapso, sin embargo, a las 4 semanas la Oxatomida logra aumentar el porcentaje de pacientes sin ronchas a 44%, comparado con un 42% de la Clorfeniramina.

Por lo que toca a los grados moderado y severo, la Oxatomida demostró ser 2 veces mejor que la Clorfeniramina a las 2 semanas de tratamiento. A las 4 semanas las Clorfeniramina no logra controlar el grado severo, pues aumenta de un 10.5% a las 2 semanas hasta un 16% a las 4, mientras que la Oxatomida se mantiene en 5.5% en ambos lapsos.

La mejoría de los pacientes en el grado leve, tratados con Oxatomida a las 2 semanas fue superior (50%), a la presentada por el grupo que recibió Clorfeniramina (37%).

PRURITO:

El prurito fué severo en el 55.5% de los casos que iban a tomar Oxatomida, mientras que para el grupo de Clorfeniramina fué severo en el 37% de los casos.

La mejoría de los pacientes tratados con ambos medicamento, en términos generales fué similar a las 2 y 4 semanas.

EFECTOS SECUNDARIOS:

Los efectos secundarios que se presentaron en ambos grupos fueron somnolencia y sequedad de boca, la primera fué la más frecuente de los dos grupos.

A las 2 y 4 semanas del tratamiento en el grupo de Clorfeniramina, se presentaron efectos secundarios con mayor frecuencia que en el grupo de Oxatomida y se observó la tendencia en éstos a aumentar, al pasar de 2 -

FALLA DE ORIGEN

a 4 semanas de tratamiento, en el caso de la Oxatomida, mientras que esa tendencia disminuyó en el caso de la Clorfeniramina.

SOMNOLENCIA:

En las 2 y 4 semanas de tratamiento, la severidad de la somnolencia en los casos que se presentó, fué similar para ambos fármacos.

SEQUEDAD DE BOCA:

A las 2 y 4 semanas, la intensidad de la sequedad de boca, fue mayor con Clorfeniramina que con Oxatomida.

En el grupo tratado con Clorfeniramina se observó -- tendencia al aumento de la sequedad de la boca, al pasar de 2 a 4 semanas de tratamiento, mientras que en el caso de la Oxatomida éste efecto secundario se mantiene.

EVALUACION GLOBAL SUBJETIVA DEL CONTROL DE LA DERMATOSIS POR LOS MEDICAMENTOS:

Los pacientes compararon los resultados obtenidos -- con la administración de Clorfeniramina y Oxatomida, -- con respecto a tratamientos previos y opinaron que hubo mejores resultados en el 68% de los casos en el grupo -- tratado con Clorfeniramina y 88% en el grupo tratado -- con Oxatomida.

La evaluación global subjetiva del investigador fué calificada como buena y muy buena en el 78% de los casos tratados con Clorfeniramina y de 94% para el caso -- de los pacientes tratados con Oxatomida.

CONCLUSIONES:

- 1.- Durante todo el tratamiento la Oxatomida controló -- significativamente mejor el eritema severo y las -- ronchas, que la Clorfeniramina.
- 2.- Con ambos medicamentos el prurito disminuyó en forma similar, durante todo el tratamiento.
- 3.- Los efectos secundarios que más se presentaron con ambos fármacos fueron: somnolencia y sequedad de boca. La Clorfeniramina produjo más efectos secunda--rios y de mayor severidad que la Oxatomida.
- 4.- La evaluación final, global y subjetiva del paciente y del investigador, fué a favor de la Oxatomida.
- 5.- Para confirmar las conclusiones del presente estudio sería aconsejable aumentar el período de tratamiento, así como el número de pacientes, dado que -- la dermatosis que se pretende controlar es de carácter crónico y algunos enfermos la han padecido du--rante 17 años. Por otra parte el número de enfermos con urticaria crónica es grande y es posible por lo tanto aumentar la casuística.

RESULTADOS:

- E R I T E M A
- R O N C H A S

RESULTADOS:

- PRURITO
- EFECTOS
SECUNDARIOS

B I B L I O G R A F I A

- 1.- WARIN AND CHAMPION: The historical background, in -
"Major Problems in Dermatology". Urticaria, W.B. -
Saunders Company LTD. Volume 1. London 1974.
- 2.- MARKS R.: Chronic idiopathic urticaria: The dilemma
of treatment. International Journal of Dermatology.
21(1):19-20, 1982.
- 3.- AGUILAR A.: Cimetidina ensayo clinico en 30 pacien-
tes con urticaria crónica. Alergia. 28(1):47-55, -
1981.
- 4.- CUTIS C. AND BRECHNER OWENS B.: Beta Dimethyl Amino
ethyl Benzhydryl Ether Hydrochloride (Benadryl) -
in treatment of urticaria. Arch. Dermatol. 119(5):-
438-41, 1983.
- 5.- SAUL A.: Dermatosis Reaccionales, Urticaria, en -
"Lecciones de Dermatología", Francisco Méndez Cer--
vantes Editor, 10° Edición, México D.F., 1983.
- 6.- BOGAERT DIAZ: Urticaria, Erupciones Medicamentosas,
Eritema Polimorfo y Eritema Nudoso, en "Manual de -
Dermatología", The C.V. Mosby Company, San Luis, --
1979.
- 8.- CORTES J.L.: Reacciones Urticáricas, en "Dermatolo-
gía Clínica". Clínicas de Alergia, 2° Edición, Méxi-
co, D.F. 1972.

- 7.- ESCALONA PEREZ E.: Urticaria y Edema Angioneurótico en "Dermatología". Impresiones Modernas S.A. 4° Edición, México, D.F., 1971.
- 9.- HERNANDEZ PEREZ E.: Urticaria en "Clínica Dermatológica". UCA Editores, 1° Edición, San Salvador, 1978.
- 10.- ROOK A.: Urticaria, en "Textbook of Dermatology". - Blackwell Scientific Publications. Volume 1, 3° Edition London, 1979.
- 11.- BURKHART G.: Papular Dermatographia. Int. J. Dermatol. 19(10):562-3, 1980.
- 12.- CAMI J.: Urticaria Aguda. Estudio Epidemiológico -- Retrospectivo en un Hospital General de Barcelona.- Rev. Clin. Esp. 158(3-4):127-30, 1980.
- 13.- RUIZ MALDONADO: Urticaria, en "Temas de Dermatología Pediátrica". Francisco Mendez Cervantes Editor, 1° Edición, México D.F., 1980.
- 14.- ARNDT K.A.: Urticaria, en "Manual de Terapéutica -- Dermatológica". Salvat, Boston, 1976.
- 15.- ANDREWS: Urticaria, en "Tratado de Dermatología". - Salvat Editores, 2° Edición, Filadelfia, 1975.
- 16.- MONROE W.E.: Urticaria. Int. J. Dermatol. 20(1):32-41, 1981.
- 17.- GOREVIC D.P.: The Physical Urticarias. Int. J. Dermatol. 19:417-435, 1980.
- 18.- GATTI Y CARDAMA: Urticaria, en "Manual de Dermatología". Editorial El Ateneo. 7° Edición, Buenos Aires Argentina, 1975.

- 19.- ATKINS C.P.: Mediator Release in Local Heat Urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 68(4):286-9, 1981.
- 20.- VAN ARSDEL P. JR.: An Allergist Looks at Urticaria and Angioedema. The Journal of Dermatology and Allergy of the Practicing Physician, Nov., 1979.
- 21.- HILL S.J.: Urticaria y Edema Angioneurótico. Medicina de Postgrado, 8(5):32, 1980.
- 22.- MONROE W.E.: Urticaria y Vasculitis Urticariana, en "Manifestaciones cutaneas de Enfermedades Sistémicas". Clinicas Médicas de Norteamérica. Editorial Interamerican, 5:860-875, 1980.
- 23.- FISHER A.A.: Allergic Contact Urticaria to Raw-Beef; Histopathology of the Specific Wheal Reaction at the Scratch Test Site. Contact Dermatitis. 8(6):425, 1982.
- 24.- SMALL P.: Hyperthyroidism and Polycythemia Vera with Chronic Urticaria and Angioedema. Ann. Allergy. 40(5):256-9, 1981.
- 25.- COLIN A.R.: Solar Urticaria. International Journal of Dermatology. 19:233-236, 1980.
- 26.- CZARNETZKI M.B.: Localized Cold Reflex Urticaria. Br. J. Dermatol. 104(1):83-7, 1981.
- 27.- WARIN P.R.: Factitious Urticaria; Red Dermographism Br. J. Dermatol. 104(3):285-8, 1981.
- 28.- LEECH H.S.: Cyclic Urticaria. Ann. Allergy. 46(4):201-3, 1981.

- 29.- KAPLAN P.A.: Exercise-induced Anaphylaxis as a -
manifestations of Cholinergic Urticaria. J. Allergy. Clin. Immunol. 68(4):319-324, 1981.
- 30.- WERMAN S.B.: Chronic Urticaria from Tantalum Staples
Arch. Dermatol. 117(7):438-9, 1981.
- 31.- POLLOWITZ A.J.: Acute Urticaria Associated with --
Shigellosis: a Case Report. Annals. of Allergy. 45:
302-303, 1980.
- 32.- SIBBALD R.G.: Aquagenic Urticaria Evidence of Cholinergic and Histaminergic Basis. Br. J. Dermatol. -
105(3):297-302, 1981.
- 33.- FRANCO N.: Retarded Bullous Dermographism. Med. -
Cutan. Iber. Lat. Am. 10(4):239-44, 1982.
- 34.- TANAKA T.: Ulcerative Contact Dermatitis Caused by-
Sodium Silicate Coexistence of Primary Irritant --
Contact Dermatitis and Contact Urticaria. Arch. --
Dermatology. 118(7):518-20, 1982.
- 35.- WINTON G.B.: Contact Urticaria. Int. J. Dermato. --
21(10):573-8, 1982.
- 36.- INTERNATIONAL MEDICAL NEWS SERVICE: Metabolic Disorders Underlie Urticaria Induced by Exercise. Skin -
and Allergy News. 11(5):3, 1980.
- 37.- THYAGARAJAN K.: Chronic Urticaria Due to Abscessed-
Teeth Roots. Int. J. Dermatol. 21(10):606, 1982.
- 38.- MATHIAS C.G.: Contact Urticaria from Peanut Butter.-
Contact Dermatitis. 9(1):85, 1983.

- 39.- GILLET G.: Urticarial Vasculitis with Shock, Leukopenia and Thrombocytopenia Possibly Due to Anaphylatoxin Release. Br. J. Dermatol. 108 (5):605-8, - 1983.
- 40.- ALDRIDGE: Beware of Antihistamines in Treating Urticaria. Dermatologic Capsule and Comment. 2(9):4-5,- 1980.
- 41.- LOPEZ BOTET M.A.: Los Factores Psicológicos de la Urticaria. Med. Esp.: 78:226-231, 1979.
- 42.- GUNTER G.: Urticaria in Association with Etiocholone Fever. Br. J. Dermatol. 105(1):109-12, 1981.
- 43.- MASUKO F.: Urticaria induced by Cyclamate. Arch. Dermatol. 117(4):246, 1981.
- 44.- AMAYA M.: Urticaria Crónica, Estudio de 100 casos.- Dermatologia, Revista Mexicana. 25(2):208, 1981.
- 45.- FITZPATRICK B.T.: Alterations of Lung Function During Attacks of Cholinergic Urticaria. Dermatologic Capsule and Comment. 2(5):9, 1980.
- 46.- EDITORIAL: Recurrent Urticaria. Lancet. 2(8240):235-6, 1981.
- 47.- WARIN R.P.: Urticarial Vasculitis. Br. Med. J. 18,- 286(6382):1919-20, 1983.
- 48.- EFTEKHARI N.: Protease Inhibitor Profiles in Urticaria and Angio-Edema. Br. J. Dermatol. 103(1):33-39, 1980.
- 49.- ANDREW G.J.: Local Heat Urticaria/Angioedema: Evidence for Histamine Release without Complement Activation. J.Allergy.Clin.Immunol., 67(1):75-7, 1981.

- 50.- TOTH-KASA I.: Involvement of Sensory Nerve Endings-
in Cold and Heat Urticaria. Invest. Dermatol. 80(1):
34-6, 1983.
- 51.- INTERNATIONAL MEDICAL NEWS SERVICE: Mechanisms of -
Chronic Urticaria Poorly Defined. Skin and Allergy-
News. 11(3):22, 1980.
- 52.- PETERS M. S.: Localization of Eosinophil Granule --
Major Basic Protein in Chronic Urticaria. J. Invest.
Dermatol. 81(1):39-43, 1983.
- 53.- CARVAJAL CHAVEZ A.: Determinación Plasmática de --
AMPc y GMPc en Urticaria Crónica. Alergia., 27(3):-
139-53, 1980.
- 54.- KAPLAN P.A.: The Pathogenic Basis of Urticaria and-
Angioedema: Recent Advances. Am. J. Med. 70(4):755-
8, 1981.
- 55.- SOTER A.N.: Physical Urticaria/Angioedema: An Expe-
rimental Model of Mast Cell Activation in Humans. -
J. Allergy. Clin. Immunol. 66(5):358-65, 1980.
- 56.- MATHEWS P.K.: Exploiting the Cold-Urticaria Model.-
N. Engl. J. Med., 305(18):1090-1091, 1981.
- 57.- KAPLAN P.A.: Idiopathic Cold Urticaria: In Vitro --
Demonstration of Histamine Release upon Challenge -
of Skin Biopsies. N. Engl. J. Med. 305(18):1074-7,-
1981.
- 58.- INOUE S.: Cold Urticaria Associated with Immunoglo-
bulin M Serum Factor. J.Allergy.Clin.Immunol. 66(4):
299-304, 1980.
- 59.- NUMATA T.: Enhancement of Mite Antigen-Induced ---

Histamine Release by Deuterium Oxide from Leucocytes of Chronic Urticaria Patients. *Ann. Allergy.* 47(3):-189-91, 1981.

- 60.- NEUMANN H.A.M.: Hepatitis B Surface Antigen Deposition in the Blood Vessel Walls of Urticarial Lesion in Acute Hepatitis B. *Br. J. Dermatol.* 104(4):383-8, 1981.
- 61.- MISCH K.J.: Histamine and the Skin. *Br. J. Dermatol.* 109, Suppl. 25:10-13, 1983.
- 62.- GARAFALO J.: Histamine Release and Therapy of Severe Dermatographism. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 68(2):-103-5, 1981.
- 63.- SHELLEY B.W.: Commentary: Antihistamines and the -- Treatment of Urticaria. *Arch. Dermatol.* 119(5):442-444, 1983.
- 64.- SURRINDER K.: Factitious Urticaria (Dermographism)- Treatment by Cimetidine and Chlorpheniramine in a - Randomized Double-Blind Study. *Br. J. Dermatol.* 104 (2):185-90, 1981.
- 65.- KENNETH P. M.: Management of Urticaria and Angioedema. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 66(5):347-57, 1980.
- 66.- GUIN D. J.: Tratamiento de la Urticaria. En "Tratamiento de las Enfermedades Dermatológicas". *Clinicas Médicas de Norteamérica. Editorial Interamericana*, 4:803-821, 1982.

- 67.- HARVEY P.R.: A Controlled Trial of Therapy in Chronic Urticaria. *J.Allergy.Clin.Immunol.* 68(4):262-6, 1981.
- 68.- MONROE W.E.: Combined H1 and H2 Antihistamine Therapy in Chronic Urticaria. *Arch. Dermatol.* 117(7):404-7, 1981.
- 69.- LEVER F.W.: Noninfectious Erythematous, Papular and Squamous Diseases. Urticaria. En "Histopathology" - J.B. Lippincott Company. 5° Edition, Philadelphia,- 1975.
- 70.- NAITO Y.: Urticarial Vasculitis with Blister Formation Bullous (Vesicular) Urticarial Vasculitis. *J. Dermatol.* 9(6):481-4, 1982.
- 71.- Oxatomide: Product Rationale. 1980.
- 72.- Tinset: Información Básica para los Representantes-Janssen.
- 73.- AWOUTERS F.: Oxatomide: The Prototype of a Chemical Series of Compounds Inhibiting Both the Release and the Effects of Allergic Mediators. *Janssen Pharmaceutica.* 180-208, 1979.
- 74.- GATTI S.: Oxatomide: In Vitro Assessment of Antagonistic Activity and Effects on Histamine Release -- and Enzymatic Histamine Degradation in Skin. *British Journal of Dermatology.* 103:671-677, 1980.
- 75.- YEOH E.: Absorption, Metabolism and Excretion of -- Oxatomide in Man. *Janssen Pharmaceutica.* N31543.

- 76.- MEULDERMANS W.: Absorption, Excretion and Metabolism of Oxatomide-14C in Volunteers After a Single Oral Dose of 60 mg. Janssen Pharmaceutica. N31169:1-44,-1982.
- 77.- DAVIES B.H.: Oxatomide Plasma Levels in Man During Chronic Dosing. Janssen Pharmaceutica. N30853.
- 78.- HALPERN G.M.: Traitement de L'Urticarie Chronique - par le R35443. Médecine et Hygiène. 39:120-121, 1981.
- 79.- HEYKANTS J.: Bioequivalence of Two Oxatomide Formulations (a 30mg. tablet and a 25mg/ml suspension) in a Group of Seven Healthy Subjects. Janssen Pharmaceutica. N23670, 1981.
- 80.- FELDMANN M.: Study of the Clinical Activity of Tinet (Oxatomide) and of Possible Interactions with other Drugs. Janssen Pharmaceutica. N30854, 1982.
- 81.- DHONDT F.: Oxatomide in the Treatment of Allergic Diseases in Children. Janssen Pharmaceutica. N22661, 1980.
- 82.- DEMAUBEUGE J.: Does Mast Cell Protection Plus Mediator Antagonism Surpass The Effect of a Classic Antihistaminic in the Treatment of Chronic Urticaria?. Dermatologica. 164:386-394, 1982.
- 83.- DOCKX P.: Oxatomide Effective in Chronic Urticaria: A Double-Blind Comparison with a Placebo. Current Therapy Research. 29(3):510-516, 1981.
- 84.- PAEZ J.E.: Estudio Comparativo a Doble Ciego en Urticaria Crónica con una Nueva Droga Derivado Benzimidazole (Oxatomida). Universidad Nacional de Córdoba N30726.

- 85.- DOCKX P.: Study in Chronic Urticaria Versus Mequitazine. Janssen Pharmaceutica. Protocol, N° 029/R - 35443, 1980.
- 86.- VERHAEGEN H.: Behandlung Der Chronisch-Idiopathischen Urticaria Mit Oxatomid. Allergologie Jahrgang. 3(1): 30-33, 1980.
- 87.- DE CREE J.: Oxatomide in the Treatment of Various - Allergic Diseases. Janssen Pharmaceutica. 6(6):380-385, 1980.
- 88.- PEREMANS W.: Oxatomide in the Treatment of Chronic-Urticaria a Double-Blind Placebo-Controlled Trial.- Dermatologica. 162:42-50, 1981.