

EXPERIENCIA TERAPÉUTICA CON DESLORATADINA EN URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA

Jenny Garmendia,¹ Antonio Rondón Lugo,² Carlos Gennaro,³ Paolo Tassinari,¹ Héctor Rincones,⁴ Aurea Prado,⁵ Morelba Montagne,⁶ Concheta Cerullo de Mijares,⁷ Gustavo Acevedo,⁸ Elizabeth Guadagnini,⁹ Morella Bouchard,¹ Luis Sarmiento,¹ Eduardo Urdaneta,¹⁰ Jonathan Camacho,¹⁰ Gemzel A. Hernández¹⁰

Jenny Garmendia, Antonio Rondón Lugo, Carlos Gennaro, Paolo Tassinari, Héctor Rincones, Aurea Prado, Morelba Montagne, Concheta Cerullo de Mijares, Gustavo Acevedo, Elizabeth Guadagnini, Morelia Bouchard, Luis Sarmiento, Eduardo Urdaneta, Jonathan Camacho, Gemzel A. Hernández.

Experiencia Terapéutica con Desloratadina en Urticaria Crónica Idiopática. Derm. Venez, 2003, 41: 18-23

RESUMEN

La urticaria es una afección común de la piel que puede presentarse en un 15 a un 20% de la población general. La desloratadina es un nuevo antagonista de los receptores periféricos H₁ de histamina, sin efectos sedantes. Estudios internacionales en urticaria crónica han demostrado que la desloratadina es segura y eficaz. El presente estudio observacional, fase IV, prospectivo, abierto y multicéntrico evalúa la eficacia y seguridad y reporta la experiencia local con la desloratadina en el manejo de la urticaria crónica idiopática. Se administraron 5 mg de Desloratadina vía oral, una vez al día durante un período total de 30 días. La respuesta clínica se evaluó de acuerdo a una escala que tomó en cuenta 4 parámetros: número de habones, severidad del prurito, interrupción de la actividad diaria e interrupción del sueño; cada parámetro con 4 grados en la evaluación (0-3). Se incluyeron 86 pacientes entre 12 y 73 años (39 ± 15). Sesenta y cinco por ciento de los sujetos fueron del sexo femenino. El Puntaje Total de Síntomas tuvo un promedio de 7,56 ± 2,32 al inicio, disminuyendo hasta 1,26 ± 1,59 al completar la terapia; la diferencia pro-medio observada resultó 6,20 (p < 0,001). La respuesta fue señalada como excelente y buena por 76 médicos (88,37%) mientras que 75 pacientes se manifestaron como satisfechos o con resolución total de su enfermedad (87,2%). La incidencia de eventos adversos fue de 6,9% (ninguno serio). Así, Desloratadina, 5 mg diariamente, resulta una opción eficaz para controlar los síntomas de la urticaria idiopática crónica y los efectos que la misma produce en las actividades cotidianas y el sueño con baja incidencia de eventos adversos.

Palabras clave: Urticaria idiopática crónica, desloratadina.

ABSTRACT

Primary s Urticaria is a common skin disease with an incidence of 15-20% in general population. Desloratadine is a new H₁ peripheric receptors antagonist without sedation. International studies in chronic urticaria have demonstrated the efficacy and safety of desloratadine. The present observational, phase IV, prospective, open label and multicenter study assess the efficacy and safety and reports the local experience with desloratadine in chronic idiopathic urticaria management. The subjects received Desloratadine 5 mg PO, once daily through 30 days. Clinical response was evaluated according to a scale considering 4 variables: wheals number, itching severity, daily activities interruption and sleep interruption; each parameter with 4 possible grades (0-3). 86 patients were included, age between 12 and 73 yo (39 ± 15). 65% of subjects were female. Total Symptoms score had an initial average of 7.56 ± 2.32, de-creasing to 1.26 ± 1.59 at end of therapy; average difference was 6.20 (p < 0.001). Response was reported as excellent and good by 76 physicians (88.37%); meanwhile, 75 patients reported themselves as satisfied or with total resolution (87.2%). Adverse events incidence was 6.9% (no serious). Thus, Desloratadine, 5 mg OD, results an effective option for symptoms control in chronic idiopathic urticaria and for related disturbances in sleep and daily activities with low adverse events incidence.

Key words: Chronic idiopathic urticaria, desloratadine.

INTRODUCCIÓN

La urticaria es una afección común de la piel que puede presentarse en algún momento de la vida en un 15 a un 20% de la población general¹. La urticaria se define como la aparición de habones pruriginosos transitorios que representan la

- 1 Instituto de Inmunología, U.C.V.
 - 2 Instituto de Biomedicina, Caracas
 - 3 Centro Médico Maracay
 - 4 Clínica Boulevard, San Fernando de Apure
 - 5 Clínica Razetti, Barquisimeto
 - 6 Valencia
 - 7 Dispensario Bello Campo, Caracas
 - 8 Puerto Ordaz
 - 9 Policlínica Amado, Maracaibo
 - 10 Asuntos Médicos – Schering-Plough C.A.
- Autor de correspondencia: Antonio Rondón Lugo, Instituto de Biomedicina, Apartado 4043, Caracas 1010A, Venezuela.

reacción de la piel a un grupo variado de causas y puede acompañarse o no de angioedema¹. Los habones tienen formas y tamaños variables, en la mayoría de los casos desaparecen antes de las 24 horas, se blanquean con la presión y, al resolverse, dejan la piel de aspecto normal. Estas lesiones se producen por edema, resultado de un aumento de la permeabilidad capilar, con o sin la infiltración de células inflamatorias (linfocitos y/o polimorfonucleares) en las porciones superiores de la piel, como en la epidermis y dermis superficial. En cambio, el angioedema resulta del edema o de la inflamación transitoria en zonas más profundas de la piel o en los tejidos subcutáneos^{1,2}. La urticaria se ha asociado a la liberación de histamina y de otros mediadores vasoactivos potentes y sustancias proinflamatorias, productos, fundamentalmente, de la degranulación de los mastocitos y basófilos activados³. Las urticarias, de acuerdo al tiempo de evolución, se han clasificado en agudas si duran menos de 6 semanas y crónicas si persisten por más de 6 semanas. Las urticarias agudas son más frecuentes y por lo general, se asocian con exposición a alimentos o a medicamentos, observándose comúnmente en los niños y adultos jóvenes^{1,2}. En cambio, las urticarias crónicas afectan mayoritariamente a los adultos, son dos veces más frecuente en el sexo femenino y en muchos casos son de origen idiopático o autoinmune^{4,5}. En el grupo de pacientes con urticaria crónica autoinmune se ha descrito la presencia de autoanticuerpos contra la subunidad alfa del receptor de alta afinidad de inmunoglobulina E o contra la inmunoglobulina E, capaces de activar a los mastocitos y basófilos^{5,6}.

El tratamiento de primera línea en las urticarias, tanto agudas como crónicas, son los antihistamínicos, preferiblemente no sedantes^{1,2,7,8,9}. A pesar del uso de los antihistamínicos de primera o segunda generación, una parte de los pacientes con urticaria no responden adecuadamente, por lo que se ha hecho necesario la búsqueda de antihistamínicos más potentes y que actúen con más eficacia en esta entidad⁷.

La desloratadina es un nuevo antagonista potente y selectivo de los receptores de histamina H1 sin efectos sedantes¹⁰. Además de su efecto antihistamínico, se ha comprobado que la desloratadina tiene efectos antiinflamatorios, pues es capaz de atenuar la quimiotaxis, la adhesión y la producción de radicales superóxido en los eosinófilos y de inhibir la liberación de mediadores y la generación de interleucinas 4 y 13 en los basófilos^{11,12}. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la desloratadina no tiene interacciones significativas con las drogas que inhiben al citocromo P-450, como el ketoconazol, la eritromicina y la fluoxetina^{13,14,15} y su absorción por la vía oral no se afecta por los alimentos¹⁶. La desloratadina no penetra la barrera hematoencefálica. Los estudios en modelos animales y en seres humanos han demostrado que la desloratadina no produce alteraciones electrocardiográficas y no afecta

los sistemas gastrointestinal y urinario^{17,18}. Por otra parte, la desloratadina ha sido eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional¹⁹ y en la urticaria crónica⁸.

El presente estudio observacional evalúa la eficacia y seguridad de la desloratadina en pacientes con urticaria crónica idiopática en Venezuela.

Objetivos: Ampliar la experiencia terapéutica local de la desloratadina en la urticaria crónica idiopática. Igualmente se persigue corroborar la seguridad y eficacia clínica de la desloratadina en esta entidad patológica, así como la aceptación de este medicamento por parte del paciente.

MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional de fase IV, prospectivo, abierto y multicéntrico.

Población: Se Incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 12 años, de ambos sexos, con diagnóstico clínico de urticaria crónica idiopática (6 semanas o más de evolución), en los cuales no existían sospechas, ni evidencias clínicas de enfermedad sistémica cuya manifestación fuera la urticaria (por ejemplo lupus eritematoso sistémico, vasculitis urticariana, neoplasia).

Intervención: Se administraron 5 mg de Desloratadina (Schering-Plough Corp., 5mg/tableta) vía oral una vez al día a partir del día de la consulta (día 0) y durante un período total de 30 días. El médico podía suspender el tratamiento con desloratadina si el paciente empeoraba su urticaria o si requería usar otras drogas como antihistamínicos H1 de primera generación, antihistamínicos H2, esteroides u otras drogas inmunosupresoras, en caso de observar un evento adverso moderado o severo o si el paciente así lo solicitara.

Sistemas de medición: Los pacientes fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento y el día que finalizaron. La recolección de los datos se hizo empleando una ficha clínica donde se especificaban datos relacionados con: identificación del paciente y del médico, características de la urticaria, evaluación global de la enfermedad por parte del médico y del paciente y escala de puntos para establecer en forma semicuantitativa la severidad de los síntomas antes y al final del tratamiento. La respuesta clínica se evaluó de acuerdo a una escala semicuantitativa de la severidad de los síntomas que tomaba en cuenta 4 parámetros: número de habones, severidad del prurito, interrupción de la actividad diaria e interrupción del sueño, cada parámetro con 4 puntos de evaluación (0-3).

También se evaluó el estado global de la enfermedad, por parte del paciente y del médico, empleando una escala análoga visual con rango de 0 a 10 puntos.

Al final del tratamiento, tanto el médico como el paciente especificaron la evaluación global del tratamiento empleando una escala semicuantitativa. Los médicos asignaron puntajes de acuerdo a los beneficios y efectos adversos; el medicamento fue excelente si mejoró casi todos los síntomas, bueno si mejoró parcialmente los síntomas, regular si mejoró levemente los síntomas e inadecuado si no mejoró en nada los síntomas. Por su parte, cada paciente se consideraba, de acuerdo a los resultados observados con el tratamiento, como: insatisfecho (sin nada de mejoría), poco satisfecho (mejoría leve), satisfecho (mejoría notable, aunque con síntomas leves) o resuelto (desaparición completa de síntomas).

desviaciones estándar correspondientes para los parámetros cuantitativos y semicuantitativos. La diferencia de valores entre el inicio y fin del período de estudio se analizó empleando una prueba "t" pareada a objeto de comparar los valores obtenidos en la visita final con el valor basal. La misma aplicación se efectuó para el puntaje de signos. Se presentó el grado de satisfacción del paciente y el médico (promedio y desviación estándar). Finalmente, como medida de seguridad, se reportó la incidencia de eventos adversos.

RESULTADOS

Se reunió una muestra de 86 pacientes con edades comprendidas entre 12 y 73 (39 ± 15) años. Sesenta y cinco por ciento de los sujetos fueron del sexo femenino y 34,9 % del sexo masculino.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de urticaria crónica idiopática (duración mayor o igual de 6 semanas), definida por la aparición diaria o casi diaria de habones pruriginosos, transitorios, de menos de 24 horas de duración, acompañados o no de angioedema.
2. Sexo: ambos sexos
3. Edad: 12 años o mayores
4. Enfermedades concomitantes: se podían incluir pacientes con urticaria crónica idiopática y rinitis alérgica y/o asma leve intermitente o con urticaria crónica idiopática e hipertensión arterial leve controlada o con urticaria física por presión asociada a la urticaria crónica idiopática.
5. Los pacientes deberían tener una puntuación clínica mayor o igual a 4.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Sospecha o evidencias clínicas de enfermedad autoinmune definida (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, vasculitis urticariana, etc) o enfermedad neoplásica que explicara la urticaria.
2. Presencia de enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo enfermedad inflamatoria intestinal)
3. Presencia de enfermedad hepática, renal, neurológica, hematológica, oncológicas, metabólica o cardiovascular con la excepción de hipertensión arterial controlada.
4. Pacientes con diagnóstico de infección crónica viral (VIH, hepatitis B, Hepatitis C, etc.), bacteriana (tuberculosis, etc) o micótica sistémica.
5. Pacientes con síndrome febril agudo o crónico.
6. Pacientes con urticaria crónica y artritis.
7. Presencia de habones de más de 24 horas de duración en el mismo sitio, que ardieran, dolieran o dejaran mácula hipercrómica o placa como secuela.
8. Mujeres embarazadas o durante la lactancia
9. Pacientes que requirieran esteroides u otro tipo de drogas antiinflamatorias o inmunosupresoras para el control de su urticaria.

Seguridad: El nivel de tolerancia/seguridad fue estimado mediante la incidencia de eventos adversos. Los pacientes eran separados del protocolo de estudio en caso de evento adverso severo (el cual era reportado al patrocinante), a petición del paciente o de su padre o representante, cuando se evidenciara el uso de medicación no autorizada, en presencia de cualquier condición intercurrente o en cualquier otra situación necesaria de acuerdo al juicio del investigador.

Análisis estadístico: La puntuación obtenida en forma individual y total de los síntomas y signos (Eje de eficacia primaria) al final del tratamiento, se comparó con la puntuación inicial y se calcularon los promedios y

En relación a las entidades asociadas que se interrogaron, el angioedema fue hallado con una frecuencia de 25,6 %.

El valor promedio de intensidad global señalado por los sujetos en la escala visual análoga antes de iniciar tratamiento fue de $6,81 \pm 1,69$. Al finalizar el período de estudio, el valor fue $1,42 \pm 1,73$; dicho cambio fue estimado como estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

La situación fue similar en la evaluación global por escala análoga entre los médicos, quienes señalaron un promedio de $6,05 \pm 2,01$ al inicio disminuyendo hasta $0,89 \pm 1,24$ al completar el tratamiento ($p < 0,001$).

La Puntuación Total de Síntomas tuvo un promedio de $7,56 \pm 2,32$ al inicio, el cual se redujo hasta $1,26 \pm 1,59$ al completar la terapia; la diferencia pareada observada resultó de $6,30 \pm 2,34$ ($p < 0,001$).

Los resultados correspondientes a las diferencias pareadas para los síntomas evaluados en forma separada pueden observarse en la Tabla 1.

actividad cotidiana. El sexo femenino fue predominante, similar a lo observado en estudios previos ^{1,2,3}.

Vale la pena resaltar la similitud en las apreciaciones sobre la severidad (evaluada mediante escala visual análoga) que tuvieron pacientes y médicos al momento de la consulta en este estudio, lo cual refuerza la magnitud de esta afección para el paciente y su médico.

Tabla 1 Cambios promedios en la puntuación de síntomas entre el comienzo y el final del tratamiento con desloratadina en pacientes con urticaria crónica idiopática		
Síntoma	Diferencia promedio \pm DE	Valor de p
Prurito	$1,75 \pm 0,70$	$< 0,001$
Habones	$1,70 \pm 0,93$	$< 0,001$
Interferencia con las actividades	$1,49 \pm 0,69$	$< 0,001$
Interferencia con el sueño	$1,45 \pm 0,87$	$< 0,001$

La respuesta al tratamiento fue señalada como excelente y buena por 76 médicos (88,37%) mientras que 75 pacientes se manifestaron como satisfechos o con resolución total de su enfermedad (87,2%).

La ocurrencia de eventos adversos se demuestra en la Tabla 2.

En la urticaria, el prurito es un síntoma muy molesto e incómodo, por lo que es importante controlarlo. Los resultados presentados demuestran que la desloratadina puede generar atenuaciones con caídas promedio de más de 5 puntos en la evaluación del prurito y casi dos puntos en la severidad de los habones. Hallazgos como este se

Tabla 2 Eventos Adversos con el tratamiento con desloratadina en pacientes con urticaria crónica idiopática.		
Evento adverso	Frecuencia	Observaciones
Náuseas leves	1	Posiblemente relacionado, se resolvió al tomarlo con
Somnolencia moderada	2	Ambos fueron señalados como probablemente relacionados
Somnolencia leve	1	Posiblemente relacionado
Cefalea leve	1	Posiblemente relacionada, cedió con analgésicos
Prurito moderado	1	Requirió uso de esteroide IM

DISCUSIÓN

La urticaria crónica idiopática representa aproximadamente el 75 % de todos los casos de urticaria crónica aunque un subgrupo puede estar asociado a autoinmunidad a,s

Los antihistamínicos H₁ no sedantes son considerados en la actualidad como primera línea en el tratamiento de la urticaria crónica, independientemente de su etiología ².

La urticaria crónica idiopática afecta fundamentalmente a individuos en edad laboral. Portal razón, las estrategias terapéuticas deben dirigirse al uso de medicamentos con dosificaciones simples y bien tolerados, que no alteren el desempeño laboral ni la

corresponden con los informados, recientemente por Dely y colaboradores quien estableció cómo la desloratadina mejora significativamente el prurito y el número de habones cuando se le compara con placebo en el manejo de la urticaria idiopática crónica ⁹. Similares conclusiones fueron también obtenidas por Ring y colaboradores en Alemania, donde 190 pacientes con UCI fueron asignados en forma aleatoria a recibir placebo o 5 mg de desloratadina diario por seis semanas; en dicho estudio los pacientes que recibieron la desloratadina tuvieron un control superior del prurito y los síntomas totales luego de la primera dosis, y esta respuesta se mantuvo durante las 6 semanas de tratamiento ^{3,4} La evidencia sugiere que este medicamento es una buena opción en la monoterapia

pia de la urticaria idiopática crónica, al haber logrado el alivio de los síntomas en el 85% de los pacientes estudiados, aunque podría quedar abierta la posibilidad de mejorar la respuesta en ciertos pacientes, con la combinación con otros agentes¹⁹.

Si bien es cierto que el tiempo de tratamiento fue suficiente para aminorar los síntomas y no erradicarlos por completo, existen casos de recurrencia que requieren corticosteroides pero pueden tener exacerbaciones luego de la suspensión de éstos y la experiencia de algunos autores ha demostrado que la remisión de los síntomas puede alcanzarse en 20 — 50% de los pacientes con urticaria crónica que no responden a antihistamínicos sólo⁵.

Con desloratadina las modificaciones en los parámetros de interferencia de la urticaria sobre la actividad cotidiana y el sueño mostraron ser favorables y estadísticamente significativas. Esto hace pensar que las alteraciones en los parámetros mencionados pueden ser reducidas o eliminadas con el uso de desloratadina. Estos hallazgos se comparan con lo observado por Ring y colaboradores, donde las mediciones de sueño, actividades diarias, repuesta terapéutica y el estado global de la urticaria fueron significativamente mejores con desloratadina luego del comienzo del tratamiento¹⁸.

Finalmente, la incidencia de eventos adversos fue relativamente baja en este estudio. Los mismos fueron de carácter moderado para la somnolencia (2 pacientes) y prurito (1 paciente); éste último no relacionado con el tratamiento. Datos similares fueron reportados por estudios previos en los cuales no ocurrieron eventos adversos o bien la frecuencia de estos fue similar a la del placebo^{18,20}. Ningún evento adverso se reportó como probablemente relacionado, pudiendo controlarse con medidas menores. No hubo reporte de eventos adversos serios o severos. Este hecho es particularmente importante debido a que algunos antihistamínicos H1 han sido relacionados a exacerbaciones de la urticaria idiopática, tales como la hidroxicina y su metabolito activo la cetirizina a los que se les ha atribuido la propiedad de simular la enfermedad subyacente⁶.

Otros fármacos inmunomoduladores han sido empleados en la terapia de la urticaria crónica idiopática incluyendo: hidroxicloroquina, dapsona, sulfasalazina y metotrexate, pero su eficacia no termina de ser comprobada en estudios a gran escala²⁴. Con este estudio abierto se han reunido los primeros datos de eficacia y seguridad de la desloratadina en Venezuela en el manejo de urticaria crónica idiopática y los mismos coinciden con estudios doble ciego, randomizados y controlados con placebo de reciente publicación

CONCLUSIONES

Desloratadina, a la dosis de 5 mg diarios resulta una opción que permite controlar los síntomas de la urticaria idiopática crónica, así como la interferencia que esta enfermedad tiene sobre las actividades cotidianas y el sueño. En este estudio, desloratadina mostró baja incidencia de eventos adversos y tuvo un buen nivel de aceptación por parte de médicos y pacientes.

Estudios a largo plazo y en mayor escala pueden estimar el impacto de la desloratadina en el control definitivo de la urticaria idiopática crónica.

Nuestro agradecimiento a los médicos integrantes del grupo de estudio de Desloratadina en urticaria y a la División Essex de Schering-Plough C.A. Venezuela por el patrocinio de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kennard CD. Evaluation and treatment of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:785-801.
2. Negro-Alvarez JM, Carreño-Rojo E, Garcia-Cánovas A, Abellán-Alemán AF, Rubio del Barrio R. Pharmacologic therapy for urticaria. *Allergol Et Innmxnopathol* 1997;25: 36-51.
3. Vaughn MP, DeWalt AC, Díaz JD. Urticaria associated with systemic disease and psychological factors. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:725-743.
4. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-1772.
5. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994;24:624-627.
6. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-1604.
7. Ring J, Brockow K, Ollert M, Engst. Antihistamines in urticaria. *Clin Exp Allergy* 1999;29 (supl 1):31-37.
8. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B – Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40(1):72-6.
9. Dely A, Duran Sela S - Effects of second-generation antihistamines on signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: A systematic review. *Allergy & Asthma Proceedings* July-August 2002. 23(4).
10. Kreutner W, Hey JA, Anthes J y col. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist: 1ST communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittel-Forschung* 2000;50:345-352.
11. Agrawal DK, Bero A, Townley RG. Desloratadine attenuation of

-
- eosinophil chemotaxis, adhesion, and superoxide generation. EAACI, Lisboa, Portugal Julio 2000.
12. Lichtenstein LM, Schoeder JT, Scheleimer RP, Kreutner W. Inhibition of cytokine generation and mediator release in human basophils by desloratadine. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):S162.
 13. Affrime MB, Banfield C, Glu P, Keung A, Herron JM, Padhi D y col. Lack of electrocardiographic effects when desloratadine and ketokonazole are coadministered. *Allergy* 2000;55(sup163):277-277.
 14. Glu P, Banfield C, Affrime MB, Statkevich L, Reyderman L, Padhi D y col. Lack of electrocardiographic interaction between desloratadine and erythromicine. *Allergy* 2000;55(supl 63):276-276.
 15. Banfield C, Gupta S, Kantesaria B, Marino M, Batra M, Cayen N y col. Nondrugs interaction between fluoxetina and desloratadine, a new non-sedating once daily antihistamine. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):S161-5161.
 16. Rachelefsky GS, Salmun LM, Banfield C. Predictability of desloratadine: lack of clinical interaction with food and concomitant medications. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):S162-S162.
 17. Marino M, Glue P, Herron JM, Statkevich P, Banfield C, Affrime MB y col. Lack of electrocardiographic effects of multiple high doses of desloratadine. *Allergy* 2000;55(supl 63):277-277.
 18. Hey JA, Barnett A, Lorio L, Chiu P, Kreutner W. Desloratadine: cardiovascular, central nervous system, renal, and gastrointestinal safety profile of this non-sedating H1 antihistamine. *Allergy* 2000;55(supl 63):277-277.
 19. Meltzer EO, Prenner BM, Nayak A, Grupo de estudio de desloratadina. Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Drug Invest* 2001;(21):25-32.
 20. Negro-Alvarez JM. Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* - 2001 Jul-Aug; 29(4): 129-32.
 21. Lee EE - Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *Am J Clin Dermatol* -01-Jan-2001; 2(1): 27-32.
 22. Ring J, Hein R, Gauger A — Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2001;56 Suppl 65:28-32.
 23. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40(1):72-6.
 24. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria : a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):297-305.
 25. Tella R, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P. Urticaria to cetirizine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(2):136-7.
 26. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):535-41.