



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS

“DR. IGNACIO CHAVEZ”

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN FARMACOLOGÍA BÁSICA

PRESENTA

Q.F.B Karla Liliana García Chávez

DIRECTORES DE TESIS

Director de Tesis: D. en C. Alain R Rodríguez Orozco

Co-Director de Tesis: M. en C. Sandra Huape Arreola

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO. 2007

ÍNDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	4
II. ANTECEDENTES	12
2.1 Histamina	12
2.2 Receptores de histamina	15
2.3 Citocinas y Respuesta alérgica	17
2.4 Ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de antihistamínicos en rinitis	20
III. JUSTIFICACIÓN	23
IV. OBJETIVOS	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
V. HIPOTESIS	23
VI. MATERIAL Y METODOS	24
6.1 Criterios de inclusión	26
6.2 Criterios de exclusión	26
6.3 Pruebas de laboratorio	31
6.3 Análisis estadístico	33
VII. RESULTADOS	34
VIII. DISCUSIÓN	45
IX. CONCLUSIONES	49
X. BIBLIOGRAFÍA	50

XI. ANEXOS	59
11.1 Encuesta sobre rinitis	59
11.2 Encuesta sobre rinitis (termino primera fase)	60
11.3 Encuesta sobre rinitis (termino segunda fase)	61
11.4 Consentimiento informado	62

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades alérgicas como la rinitis y el asma son un problema de salud importante, estas enfermedades ocupan los primeros lugares de atención médica y hospitalización entre las enfermedades crónicas de los niños y adolescentes, esto incrementa los costos, el ausentismo escolar-laboral y suelen tener otras repercusiones sociales negativas. La nariz constituye la parte superior del aparato respiratorio y es la que establece un contacto inicial y más directo con el ambiente exterior. La relación entre la afección de las vías respiratorias superiores e inferiores está ya fuera de toda duda. *Objetivos:* Evaluar la eficacia del tratamiento con Ebastina 20 mg, Ebastina 10mg contra Loratadina 10 mg en monoterapia y en terapia combinadas con descongestionantes y esteroides en la disminución de síntomas clínicos. Relacionar la eficacia de las terapias con Ebastina 20 mg, Ebastina 10mg contra Loratadina 10 mg en monoterapia y en terapia combinadas con esteroides con la variación de los niveles de IL-4, IL-5 e IL-13 en suero y lavado nasal de pacientes con rinitis alérgica. *Evaluar la seguridad de las terapias con Ebastina 20 mg, Ebastina 10mg contra Loratadina 10 mg en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica.* *Material y métodos:* Estudio prospectivo, comparativo, al azar, abierto, con grupos paralelos, longitudinal, en dos fases; la primera de tres semanas de duración y la segunda de cinco semanas de duración; ambas se realizaron en pacientes ambulatorios con diagnóstico de Rinitis Alérgica Persistente. Fueron enrolados un total de 36 pacientes, (n= 12 para el grupo E20, n=12 grupo E10 y n=12 grupo L10. Al término de cada fase del tratamiento a todos los individuos del estudio se les practicaron exploración física y nasal completas; se calificaron los síntomas de rinitis y se evaluaron los informes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y ELISA para IL-4, IL-5 e IL-13), electrocardiograma. Se reportaron los eventos adversos referidos voluntariamente por el paciente y a través de la entrevista medica en las visitas programadas. La evaluación de los síntomas (rinorrea, prurito nasal o faringeo, estornudos, lagrimeo, obstrucción nasal y despertares nocturnos) se estableció usando una escala visual análoga a la que se asignaron los siguientes valores: (0= ausente, 1=leve, 2=moderado y 3=severo). *Resultados:* Fueron enrolados un total de 36 pacientes, (n= 12 para el grupo E20, n=12 grupo E10 y n=12 grupo L10. La

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

media y desviación estándar de cada síntoma, en los diferentes grupos de estudio, tomando en cuenta las tres encuestas realizadas 1ª (inicio tratamiento), 2ª (15 días después de primera visita), 3ª (un mes después), la evolución en la disminución de los síntomas en los diferentes grupos de estudio tanto con esteroide intranasal como sin esteroide, se observaron disminuciones en los síntomas más comunes como son rinorrea, prurito nasal o faríngeo, obstrucción nasal y lagrimeo en los tres grupos de estudio. Se realizó prueba estadística Friedman en donde se observan diferencias estadísticamente significativas en el grupo E20 para rinorrea ($p=0.028$), prurito nasal ($p=0.006$), estornudo ($p=0.006$), obstrucción nasal ($p=0.008$), lagrimeo ($p=0.004$); grupo E20+EIN rinorrea ($p=0.042$), prurito nasal ($p=0.015$), estornudo ($p=0.009$), obstrucción nasal ($p=0.006$), lagrimeo ($p=0.05$); grupo E10 rinorrea ($p=0.006$), prurito nasal ($p=0.032$), estornudo ($p=0.006$), obstrucción nasal ($p=0.008$), lagrimeo ($p=0.006$), descarga nasal posterior ($p=0.028$); grupo E10+EIN rinorrea ($p=0.039$), prurito nasal ($p=0.005$), estornudo ($p=0.003$), obstrucción nasal ($p=0.006$); grupo L10 rinorrea ($p=0.042$), estornudo ($p=0.003$), obstrucción nasal ($p=0.006$), despertar nocturno ($p=0.007$); grupo L10+EIN rinorrea ($p=0.022$), prurito nasal ($p=0.006$), estornudo ($p=0.037$), obstrucción nasal ($p=0.006$), lagrimeo ($p=0.024$), descarga nasal posterior ($p=0.015$). También se realizó prueba Wilcoxon comparando 1ª vs. 2ª, 2ª vs. 3ª y 1ª vs. 3ª (evaluaciones clínicas). Dentro de las pruebas de laboratorio las que presentan diferencias estadísticamente significativas por medio de la prueba t son: Solo se encontró diferencia significativa al comparar los valores de la TGP antes y después de concluir el tratamiento en el grupo que recibió loratadina 10mg. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores de BH, PFH y citología nasal antes y después de la adición de esteroide intranasal. En los grupos ebastina 10mg y ebastina de 20mg existen diferencias significativas en las concentraciones de IL-5 en suero y en lavado nasal se observan diferencias significativas en los tres grupos de estudio tanto sin esteroide como con esteroide. En las concentraciones de IL-13 no se observa diferencia significativa en ninguno de los grupos de estudio. *Conclusiones:* Con base en los resultados obtenidos en todo el análisis estadístico podemos concluir que ebastina de 20 mg es más eficaz que ebastina de 10 mg y loratadina 10 mg en el tratamiento de rinitis alérgica persistente. Ebastina de 10 mg y loratadina 10 mg fueron igual de eficaces en el tratamiento de rinitis alérgica persistente. Ebastina de 20 mg y

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

ebastina de 10 mg se asociaron al aumento de IL-5 en suero y lavado nasal a diferencia de loratadina 10mg. Ebastina de 20 mg, ebastina de 10 mg y loratadina 10 mg disminuyeron los niveles de IL-5 en lavado nasal, la disminución de este marcador inflamatorio se asocio a mejoría de los síntomas en todos los grupos de estudio. Al menos en las primeras semanas de tratamiento de pacientes con rinitis alérgica persistente no se requiere el uso de esteroides inhalados, la mejoría clínica que se asocio al ahorro de esteroides inhalados fue mayor en el grupo de ebastina de 20 mg. IL-4 e IL-13 no fueron marcadores útiles para evaluar la eficacia de las terapias con Ebastina de 20 mg, ebastina de 10 mg y loratadina 10 mg ni en suero ni en lavado nasal. Ebastina de 20 mg, ebastina de 10 mg y loratadina 10 mg fueron igual de seguros en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica persistente.

I. INTRODUCCIÓN

- RINITIS ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLOGICOS Y TERAPEUTICOS

Las enfermedades alérgicas como la rinitis y el asma son un problema de salud importante, estas enfermedades ocupan los primeros lugares de atención médica y hospitalización entre las enfermedades crónicas de los niños y adolescentes, esto incrementa los costos, el ausentismo escolar-laboral y suelen tener otras repercusiones sociales negativas.

La nariz constituye la parte superior del aparato respiratorio y es la que establece un contacto inicial y más directo con el ambiente exterior. La relación entre la afección de las vías respiratorias superiores e inferiores está ya fuera de toda duda. Del 20 al 40% de los pacientes con rinitis sufren de asma, mientras que del 30 al 50% de los asmáticos padecen rinitis. ¹

En nuestro Estado hay reporte de un estudio epidemiológico en donde se menciona la incidencia o la prevaencia de las enfermedades alérgicas respiratorias, en niños y adolescentes de la ciudad de Morelia, Michoacán. La prevalencia en adolescentes es de 10% en el asma bronquial y 12% en rinitis alérgica y en el último año se han incrementado a un 25% el asma bronquial y 46% la rinitis alérgica. ²

La rinitis alérgica es la expresión clínica más frecuente de la hipersensibilidad atópica en población pediátrica adolescente. Es mediada por IgE y se localiza en la mucosa nasal. Es un padecimiento crónico que puede aparecer a cualquier edad pero el inicio casi siempre es durante la infancia o la adolescencia.

La rinitis alérgica se presenta del 10% al 20% de la población de EUA. Los índices de prevalencia y morbilidad están influidos por la distribución geográfica de los distintos alergenos. ³

La enfermedad afecta a ambos sexos de igual manera, persiste durante varios años; si no se trata no es letal, pero ocasiona considerable morbilidad y ausencia en la escuela y en el trabajo. ⁴

Cerca de 150 millones de personas son diagnosticadas con asma y rinitis en todo el mundo. El asma y la rinitis afectan a todas las personas de todos los grupos de edad, pero es más relevante en niños y adolescentes. ⁵

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Entre los factores desencadenantes encontramos los alérgenos inhalados que participan en el proceso de aparición de la rinitis alérgica. Estos alérgenos pueden encontrarse dentro del domicilio o fuera de él, por lo general los primeros, se derivan del polvo casero, animales domésticos o insectos.

Entre los insectos más frecuentes se encuentran: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei* y la cucaracha. Estos agentes predominan en regiones cálidas y húmedas, en objetos como: colchones, sábanas, almohadas, alfombras y juguetes de peluche.

Las secreciones y la caspa de animales contienen alérgenos de gran poder, capaces de provocar reacciones de hipersensibilidad severa. Los animales más comunes son los gatos y los perros. Los pólenes varían según el área geográfica, las manifestaciones clínicas de la rinitis dependen del período de polinización y del tipo de flora existente en cada región.^{6, 7, 8}



a)



b)



c)



d)

Fig. 1 Alérgenos causantes de rinitis alérgica: a) Ácaros, b) pólenes de flor, c) caspa de gatos, d) caspa de perros.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Los hongos son causantes de problemas nasales y se encuentran prácticamente en todas las áreas húmedas (baños, aire acondicionado, etc.) y cálidas. Los principales hongos alergénicos son: Cladosporium, Alternaria, Stemphylium, Aspergillus y Penicillium. Existen también algunos alimentos que se consideran alérgenos y que con mayor frecuencia participan como causantes de la rinitis alérgica. Entre los más frecuentes encontramos: la leche, el huevo, los mariscos, las frutas (fresa, durazno, uva, manzana, avellana) y el chocolate, entre otros.^{9, 10, 11}

La contaminación ambiental es un factor predisponente o desencadenante de enfermedades respiratorias, particularmente en donde hay gran cantidad de agentes contaminantes y partículas suspendidas en el aire como SO₂, NO₂, CO₂, O₃.

Los contaminantes en su mayoría son emitidos por motores de combustión e industrias, estos ocasionan rinitis a través de mecanismos irritativos inflamatorios, por una agresión física y química a la mucosa nasal. La contaminación intramuros causada principalmente por emanaciones de gas doméstico y el tabaquismo pasivo, activo o ambos pueden influir en el desencadenamiento de enfermedades alérgicas. Las infecciones de las vías respiratorias superiores no solo desencadenan o exacerban la rinitis alérgica, sino que favorecen las complicaciones.^{9, 10, 11, 12, 13}

La fisiopatología de la reacción alérgica se inicia a partir de la inhalación de una partícula alergénica que queda atrapada en las fimbrias de la nariz y se pone en contacto con la mucosa nasal, ahí las células dendríticas la fagocitan y procesan. Los antígenos procesados de esta forma se presentan a los linfocitos T cooperadores por un proceso que implica la participación del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II de la célula presentadora y el receptor de la célula T.^{10, 12, 14}

1.1 RESPUESTA ALÉRGICA

❖ PRIMERA EXPOSICIÓN O SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA

La secuencia de acontecimientos típica en la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE consta de varias etapas que comienzan con la exposición inicial a un antígeno. En individuos genéticamente predispuestos, habitualmente alérgeno, estimula a las células TCD4⁺ para que se diferencien en células T efectoras T_H2. Estas células T proporcionan interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13) y señales mediadas por contacto que inducen la diferenciación de células B específicas para ese antígeno en Células productoras de IgE. La IgE producida circula por el organismo y se une a receptores de Fc de gran afinidad específicos para la cadena pesada ϵ presentes en la superficie de basófilos, células cebadas y mastocitos de diversos tejidos.¹⁵

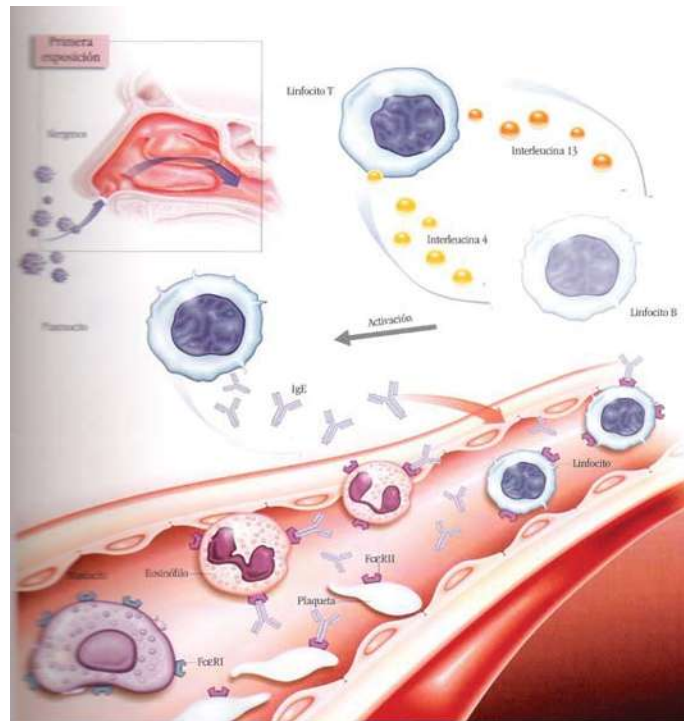


Fig. 2 Hipersensibilidad inmediata mediada por IgE

❖ SEGUNDA EXPOSICIÓN

Si se reintroduce el antígeno éste se une a la IgE asociada a células y puede entrecruzarse con dos o más moléculas de IgE y con los receptores de Fc a los que están unidas. El entrecruzamiento de los receptores de Fc inicia acontecimientos de transducción de señales en los mastocitos y los basófilos que provocan:

- 1) La liberación de mediadores predeterminados (aminas vasoactivas) como son: histamina, serotonina, bradicinina que aumentan la permeabilidad celular provocando obstrucción, congestión, comezón dandonos como resultado lo que se conoce como **respuesta temprana**.
- 2) Liberación de mediadores de síntesis de novo (eicosanoides de membrana) que son la lipooxigenasa (leucotrienos C4, D4, E4) y la ciclooxigenasa (COX-1, COX-2) que aumentan la cantidad de eosinofilos en sangre periférica dando como resultado lo que se conoce como **respuesta tardía**.¹⁵

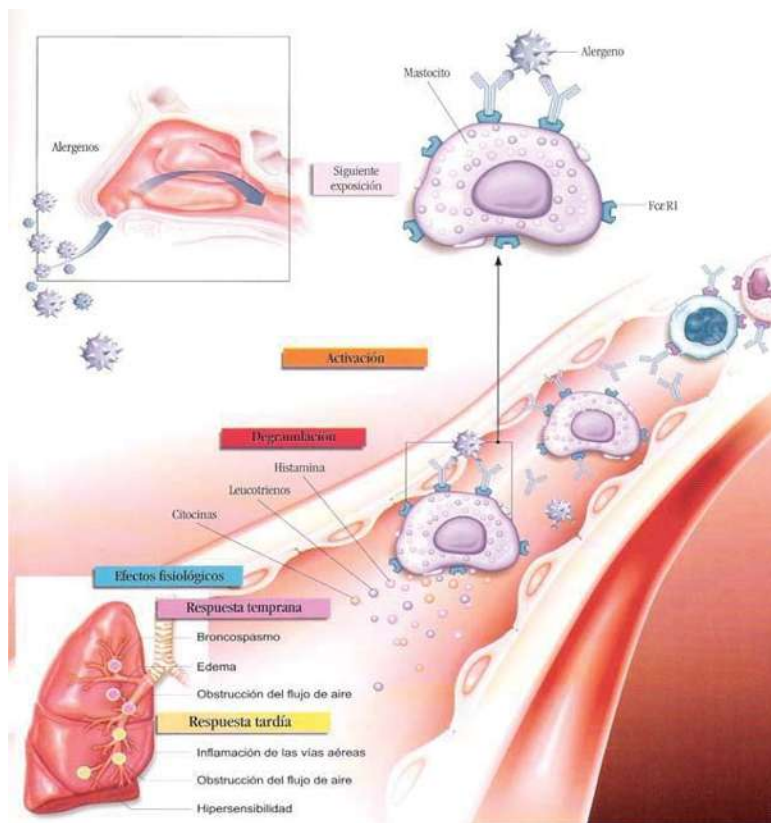


Fig. 3 Segunda exposición en la respuesta alérgica

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Las manifestaciones típicas de este padecimiento son: estornudos, rinorrea, prurito y obstrucción nasal, todas ellas son reversibles de manera espontánea o como consecuencia del tratamiento. El cuadro clínico y la clasificación de la rinitis alérgica se basa en la presencia de un conjunto de síntomas originados por la inflamación de la mucosa nasal como resultado de la exposición a sustancias alérgicas que desencadenan una reacción tipo I mediada por la IgE.^{12, 14}



Fig. 4 Signos y síntomas de la rinitis alérgica

La fase temprana es la fase posterior al período de sensibilización con un alérgeno, en la que se sobreviene la liberación de mediadores que favorecen la extravasación que ocasiona el edema y la rinorrea acuosa.^{12, 14}

El alérgeno estimula la secreción de moco y la vasodilatación en las glándulas; esto ocasiona la ingurgitación de los sinusoides, que a su vez producen obstrucción y congestión nasal. La histamina estimula las terminaciones nerviosas que causan estornudos, prurito e hipersecreción nasal. Esta respuesta se presenta en los primeros minutos de exposición al alérgeno, es por esa razón que se le ha denominado fase temprana o inmediata de la respuesta alérgica.^{12, 14}

Desde el punto de vista clínico la fase tardía puede ser indistinguible de la reacción inmediata. Los mediadores liberados de los eosinófilos (proteína básica mayor, proteína catiónica del eosinófilo, etc.) dañan el epitelio, alteración que, se ha tomado como característica histológica de la enfermedad alérgica.

La fase tardía se inicia de 4 a 8 horas después de la exposición al alérgeno, los mediadores químicos predominantes se derivan de las células inflamatorias presentes en los infiltrados.^{12, 14}

Con frecuencia los pacientes con rinitis alérgica son estornudadores con predominio de rinorrea, y por lo general, los síntomas mejoran por la noche y se exacerban en el día. Los estornudos son más frecuentes por la mañana se manifiestan con paroxismos, se acompañan de prurito, rinorrea hialina y, a veces con obstrucción nasal.

En los pacientes que son estornudadores con predominio de obstrucción nasal es más común la rinitis persistente y su cuadro se distingue por estornudos ocasionales, rinorrea generalmente posterior sin prurito, y la obstrucción con exacerbaciones durante la noche.^{12, 14}

CLASIFICACIÓN DEL GRUPO ARIA. DIAGNOSTICO POSITIVO Y TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA

En la actual clasificación del grupo “Allergic Rhinitis and its impact on Asthma initiative (ARIA) se sustituyeron los términos de rinitis estacional y perenne por los de intermitente y persistente.

Además se consideró, la intensidad de los síntomas y la calidad de vida, los términos de rinitis leve, moderada y severa.^{12, 14}

Intermitente: Síntomas presentes por menos de 4 días a la semana

Persistente: Síntomas presentes por más de 4 días a la semana

Leve: No interfiere el sueño, normalidad para las actividades diarias, deportivas y recreativas, actividades laborales y escolares normales.

Moderada – Severa: Interfiere el sueño, interferencia con las actividades diarias, deportivas y recreativas, dificultades laborales y escolares.

El diagnóstico positivo de la rinitis alérgica se basa en la información de la historia clínica y en los resultados de las pruebas diagnósticas de determinación de la IgE específica (pruebas cutáneas o pruebas “in vitro”). Los síntomas típicos de la rinitis alérgica son: estornudos, prurito nasal, rinorrea hialina y obstrucción nasal. La rinorrea puede ser anterior o posterior.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Los estornudos en salva suelen ser de predominio matutino. La obstrucción nasal puede ser unilateral, bilateral o alternar de lado a lado y es más intensa durante la noche. La obstrucción nasal produce ronquidos y respiración oral, con alteraciones en el patrón del sueño.^{12, 14}

Otros estudios de laboratorio y gabinete usados en la exploración de pacientes con rinitis alérgica son: citología nasal, endoscopia, rinomanometría, pruebas de provocación y tomografía computada. El Tratamiento consiste en medidas ambientales para evitar la exposición al alérgeno, fármacos y desensibilización. La medida apropiada en los casos individuales puede ser la eliminación de mascotas del hogar, el control de la exposición al polvo u otros objetos. Pueden ser de utilidad los aparatos de limpieza del aire con filtros de alta eficacia para partículas.^{12, 14}

Los antihistamínicos son los fármacos de uso más frecuente en la rinitis alérgica, los descongestionantes nasales administrados por vía oral pueden ser de utilidad solo o en combinación con antihistamínicos. La administración de cromonas en aerosol nasal o gotas conjuntivales cuatro veces al día es benéfica y virtualmente libre de toxicidad inmediata a largo plazo.^{9, 10, 13}

Los corticoesteroides sistémicos pueden ser eficaces para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica, pero ya que la enfermedad es un estado crónico, recidivante y benigno, se deben usar estos fármacos con mucha precaución.^{9, 10, 13}

La búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos en pacientes con rinitis constituye una necesidad de salud, dado el incremento en la prevalencia de la enfermedad y la presencia de efectos adversos en las terapias a largo plazo.

Existe una tendencia a disminuir el tiempo de uso de los esteroides inhalados y usar antihistamínicos más potentes, con menos efectos adversos y con efectos antiinflamatorios, es por eso que el estudio de eficacia y seguridad comparada de los nuevos antihistamínicos en rinitis tiene un reciente interés.

II. ANTECEDENTES

2.1 HISTAMINA

Un punto de partida importante en el desarrollo de la comprensión de los mecanismos alérgicos fue la descripción de la anafilaxia realizada por Richet y Portier en 1902. Estaban intentando desarrollar una profilaxis en perros contra la toxina de la anémona de mar; sin embargo, observaron por el contrario una reacción grave no presentada con la dosis previa a la misma concentración de la toxina. Denominaron esta respuesta como “anafilaxia” significando “sin protección”.¹⁶

La historia de la b-aminoetilimidazol o histamina es paralela a la de la acetilcolina (ACh). Fueron detectados por primera vez como sustancias que estimulaban al útero, en los extractos del cornezuelo de centeno, de los cuales fueron más tarde aislados; ambos resultaron ser contaminantes del cornezuelo por acción bacteriana.¹⁶

La histamina está distribuida en forma amplia en todo el reino animal y forma parte de muchos venenos, bacterias y plantas.¹⁷

Casi todos los tejidos de los mamíferos la contienen en cantidades que van de menos de $1\mu\text{g/g}$ a más de $100\mu\text{g/g}$. Las concentraciones en plasma y otros líquidos corporales por lo común son pequeñísimas, pero en líquido cefalorraquídeo humano se halla en cantidades importantes.¹⁸

La célula cebada es el sitio predominante de almacenamiento de la histamina en todos los tejidos; la concentración de esta sustancia es particularmente alta en tejidos que contienen gran número de dichas células, como piel y mucosa del árbol bronquial y de las vías intestinales.

Lewis y colaboradores habían acumulado pruebas de que las células de la piel después de estímulos lesivos liberaban una sustancia con las propiedades de la histamina. Ante las pruebas químicas de la presencia de la histamina en el organismo, la sustancia H de Lewis era la propia histamina. Se sabe ahora que dicha sustancia producida por el organismo (endógena) interviene en la respuesta alérgica inmediata y es una reguladora importante de la secreción ácida por el estómago; también se ha definido su participación como neurotransmisora en el sistema nervioso central (SNC).¹⁹

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

La histamina es una molécula hidrófila compuesta de un anillo imidazol y un grupo amino unidos por dos grupos metileno. La histamina se forma en los mastocitos por descarboxilación de L-histidina, reacción catalizada por la histidina descarboxilasa. La histamina liberada ante la entrada de antígenos produce vasodilatación y broncoconstricción que pueden acarrear la muerte del individuo por hipotensión e insuficiencia respiratoria. A estos fenómenos se les conoce como reacciones anafilácticas o anafilotóxicas, y son las responsables de la fase temprana de las reacciones alérgicas.²⁰

La liberación de histamina puede ser inducida por muchas sustancias entre ellas: IgE, Complemento C3a, C4a, C5a, la sustancia P, somatostatina, neurotensina, morfina, endorfinas, estímulos físicos: vibración, calor, frío, luz del sol, ATP (Adenosintrifosfato), a través de actividades que desprenden histamina (HRA) desde linfocitos, neutrófilos, plaquetas, células endoteliales, macrófagos y eosinófilos de pulmón humano.

La histamina produce: broncoconstricción por la estimulación de los receptores H₁ sobre músculos lisos, edema de la mucosa por el aumento de la permeabilidad microvascular (H₁), causando trasudación de fluido y macromoléculas a través de hendiduras intercelulares anchas (>12 nm). Además, la perfusión de los lechos capilares no-perfundidos anteriormente puede contribuir al edema de la mucosa. La estimulación de los receptores de pulmón puede inducir la contracción del músculo liso de la vía respiratoria a través de la vía vagal (colinérgica). La estimulación directa de los nervios vagales puede inducir la contracción del músculo liso de la vía respiratoria. Los receptores postganglionares del nervio vago pueden inducir contracción del músculo liso de la vía respiratoria. La estimulación de los receptores H₁ aumenta las secreciones del moco, y la estimulación de los receptores H₂ aumenta la viscosidad del moco.^{21, 22}

Innumerables sustancias, que incluyen un número grande de fármacos terapéuticos, incitan la liberación de histamina de las células cebadas en forma directa y sin sensibilización previa. Es muy probable que las respuestas de esta índole surjan después de inyección de algunos tipos de sustancias y, en particular, las que son bases o álcalis orgánicos. Entre ellas están amidas, amidinas, compuestos de amonio cuaternario y de piridinio, piperidinas, alcaloides y antibióticos básicos.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

La respuesta también puede ser desencadenada por tubocurarina, succinilcolina, morfina, medios de contraste radiopacos y algunos expansores plasmáticos tipo carbohidrato. El fenómeno tiene gran importancia clínica pues puede explicar reacciones anafilactoides inesperadas. El síndrome de “hombre rojo”, inducido por vancomicina y que afecta la mitad superior del cuerpo con hiperemia facial e hipotensión, quizá sea mediado por la liberación de histamina.²³

Todas las sustancias que liberan histamina que se han mencionado activan las respuestas secretoras de las células cebadas o de los basófilos, al hacer que aumente el ion calcio intracelular. Algunas son ionóforas y transportan calcio al interior de la célula, en tanto que otras, como las anafilotoxinas, al parecer actúan a semejanza de los antígenos específicos al intensificar la permeabilidad de la membrana al calcio. Otras más como el mastoparano (péptido del veneno de avispa), puede “esquivar” a los receptores de la superficie celular y estimular de manera directa a las proteínas reguladoras que se unen con el nucleótido de guanina (proteína G), que después de tal situación activan a la fosfolipasa C.²⁴

Se conocen dos vías importantes del metabolismo de la histamina en seres humanos; la más notoria de ellas incluye la metilación del anillo y es catalizada por la enzima histamina-N-metil-transferasa. Gran parte del producto, N-metilhistamina, es transformado por la monoaminoxidasa (MAO) a ácido N-metilimidazol acético; dicha reacción puede ser bloqueada por los inhibidores de la MAO. En la otra vía, la histamina es sometida a desaminación oxidativa, que es catalizada por la diaminoxidasa (DAO), enzima inespecífica; los productos son el ácido imidazol acético. Los metabolitos poseen poca o nula actividad y son excretados por la orina.

La histamina desempeña actividades fisiológicas importantes. Dado que es uno de los mediadores preformados almacenados en la célula cebada, su liberación como consecuencia de la interacción del antígeno con los anticuerpos IgE en la superficie de dicha célula interviene decisivamente en las respuestas de hipersensibilidades inmediatas y alérgicas. Las acciones de la histamina en músculo liso de bronquios y de vasos sanguíneos explican en parte los síntomas de la reacción alérgica. Además, algunos fármacos de utilidad clínica actúan directamente en las células cebadas para liberar histamina. Las principales células “blanco” en que ocurren las reacciones de hipersensibilidad inmediata son las cebadas y los basófilos.^{25,26}

Como parte de la respuesta alérgica a un antígeno, se generan anticuerpos reagínicos (IgE) y se unen a la superficie de las células mencionadas anteriormente por medio de receptores Fc de alta afinidad con especificidad por la IgE; dicho receptor, FcεR1, consiste en las cadenas α, β y dos γ.²⁷

Las moléculas de IgE actúan como receptores, por medio de FcεR1 e interactúan con sistemas de transducción de señales en la membrana de células sensibilizadas. Los sujetos atópicos a diferencia de los que no lo son, sintetizan anticuerpos IgE contra los antígenos inhalados comúnmente; ellos constituyen un rasgo hereditario y se ha identificado un gen para dichas acciones.²⁸

2.2 RECEPTORES DE HISTAMINA (H1, H2, H3, H4)

Cuando la histamina es liberada de mastocitos, eosinófilos, neuronas histaminérgicas u otras células, se debe de unir a un receptor de histamina: H1, H2, H3 o H4. Así, de acuerdo con el receptor estimulado, se presentarán los efectos en los diferentes tejidos como se muestra en el cuadro 1. Un efecto inmunomodulador de la histamina vía receptor H2 incluye la inhibición de la respuesta de proliferación linfocitaria ante mitógenos, así como la disminución de la síntesis de anticuerpos y la quimiotaxis, la disminución en la proliferación de células T, la citólisis mediada por células y la producción de citocinas, además disminuye la liberación de histamina por los mastocitos y basófilos.²⁹

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Cuadro I. Actividades mediadas por los receptores de histamina en humanos

	Receptor H1	Receptor H2	Receptor H3	Receptor H4
Localización	Músculo liso de vía aérea y gastrointestinal, aparato cardiovascular, médula suprarrenal, células endoteliales, linfocitos, sistema nervioso central.	Sistema nervioso central, corazón, músculo liso de útero y vascular, basófilos, mastocitos, linfocitos B y T.	Neuronas en el sistema nervioso central, nervios periféricos, mastocitos gástricos.	Pulmón, hígado, bazo, sistema nervioso central, neutrófilos eosinófilos. corazón, musculoesquelético.
Función	Contracción del músculo liso bronquial, prurito, dolor, permeabilidad vascular aumentada, hipotensión, rubicundez facial, liberación de mediadores de la inflamación, generación de prostaglandinas, reclutamiento de células inflamatorias, secreción de moco de la mucosa bronquial, cefalea, taquicardia, activación de nervios aferentes vagales de vías aéreas: estimulando los receptores de la tos.	Permeabilidad vascular aumentada, secreción gástrica del HCl, Relajación del músculo liso bronquial, producción de moco de las vías aéreas, acción cronotrópica (+) en músculo del atrio, acción inotrópica (+) en músculo ventricular, efecto lipolítico en células sebáceas, estimulación de células t supresoras, quimiotaxis de neutrófilos y basófilos y la liberación de sus enzimas, proliferación de linfocitos, actividad de NK, hipotensión.	Previene la broncoconstricción excesiva, inhibe la secreción de ácido gástrico, vasodilatación de vasos cerebrales, funciona como feedback (-) para: liberación de neurotransmisores en los nervios periféricos, controla la producción de histamina en neuronas histaminérgicas del sistema nervioso central, controla la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central.	Presumiblemente participa en procesos inflamatorios como la alergia y el asma. Localización Función

El receptor de histamina H1 fue descubierto en 1966. Es una proteína de 56 kDa con 487 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales (TMI a TMVII) acopladas a la proteína G y posee sitios N terminal de glucosilación. Tienen una muy larga asa intracelular (212 a.a.) y una asa corta terminal (17a.a.). El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 3p14.21. Los sitios responsables de la unión con la histamina y los antagonistas se encuentran en las cadenas transmembranales 3 y 5.³⁰

El receptor de histamina H2 fue descubierto en 1972. Es una proteína de 40 kDa con 359 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales (TMI a TMVII) y es receptor acoplado a proteína G. La mayor diferencia entre el receptor de histamina H1 y H2 es que el receptor H2 tiene la tercera asa intracelular más corta que el H1. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 5. Los sitios responsables de la unión de la histamina son la cadena transmembranal 3 y 5.³¹

El receptor de la histamina H3 fue descubierto en 1983. Es una proteína de 49 KDa con 445 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales (TMI a TMVII) y está acoplado a la proteína G. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 20.³⁴

El receptor de histamina H4 es una proteína de 44 kDa con 390 aminoácidos, contiene siete regiones transmembranales (TMI a TMII) acopladas a proteína G, con 37-43% de similitud al receptor H3 (58% de similitud en regiones transmembranales). El gen que lo codifica es el cromosoma 18. La presencia del receptor H4 en los diferentes tejidos y células se encuentra influenciado por la IL-6 y FNT, las cuales son citocinas inflamatorias por excelencia, por lo que posiblemente, el propio receptor participe en los procesos inflamatorios y alérgicos.³²

2.3 CITOCINAS Y RESPUESTA ALÉRGICA

Las citocinas son un grupo de proteínas secretadas de bajo peso molecular (por lo general menos de 30 kDa), producidas durante las respuestas inmunes natural y específica. Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función, iniciando una cascada de transducción intracelular de señal que altera el patrón de expresión génica, de modo que esas células diana producen una determinada respuesta biológica. Son péptidos o glucoproteínas con pesos moleculares (PM) de entre 6000 y 60000.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Son compuestos muy potentes que actúan a concentraciones de 10^{-9} a 10^{-15} M al enlazarse a superficies receptoras específicas en las células blanco e intervienen en la regulación de múltiples funciones celulares entre las que cabe mencionar proliferación, diferenciación hematopoyesis, inflamación y muerte.³³

La producción de las citocinas suele ser breve (transitoria), limitada al lapso de tiempo que dura el estímulo (es decir, el agente extraño). En muchos casos ello se debe a que los correspondientes ARNm tienen una corta vida media, que a su vez depende de que las zonas 3' no traducibles son ricas en A y U.³⁴

Son citocinas importantes en la respuesta alérgica IL-4, IL-5 e IL-13

Interleucina-4

La IL-4 es el estímulo más importante para la producción de anticuerpos IgE y para el desarrollo de células T_H2 a partir de célula colaboradoras $CD4^+$ vírgenes. La IL-4 es la citocina característica de la subpoblación T_H2 y actúa como citocina inductora y efectora de estas células. Es miembro de la familia de las citocinas tiene cuatro hélices α . Las fuentes celulares más importantes de IL-4 son los linfocitos T $CD4^+$ de la subpoblación T_H2 , así como los basófilos y los mastocitos activados.

La IL-4 es al parecer la única citocina que activa a la proteína STAT6 (signal transducers and activators of transcription, transductor de señales y activador de la transcripción) responsable de muchas de las acciones de la IL-4, como la diferenciación de T_H2 y el cambio de isotipo de las células B a IgE. La IgE es el principal mediador de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas). La IL-4 antagoniza los efectos de activación de los macrófagos del $INF-\gamma$, inhibiendo las reacciones de inmunidad celular.³⁵

Interleucina-5

La IL-5 es un activador de los eosinófilos y actúa como vínculo entre la activación de las células T y la inflamación eosinofílica. Es un homodímero en el que cada subunidad contiene un dominio de cuatro helices α . El receptor de la IL-5 pertenece a la familia de receptores de citocinas tipo I. La IL-5, es un factor crucial en el control de la función de los eosinófilos, ya que esta citocina afecta tanto a la diferenciación como a la supervivencia, activación y degranulación de los eosinófilos. La IL-5 tiene una característica muy importante y es que no es una citocina pleitrópica y esto es debido a que su receptor está presente sólo en eosinófilos y basófilos; por eso la IL-5 interviene casi exclusivamente en reacciones alérgicas.^{36,37}

Interleucina-13

Es una citocina estructuralmente similar a la IL-4 que es producida por las células T CD4⁺ TH2 y por algunas células hepáticas. El receptor para IL-13 se encuentra presente principalmente en células no linfoides como los macrófagos, pero parece tener un efecto menor sobre los linfocitos B o T que la IL-4. La acción más importante de la IL-13 sobre los macrófagos es inhibir su activación y antagonizar el INF- γ .

Aumenta la expresión de VCAM-1 y β integrina en endotelio, inhibe la expresión del perfil TH1, activa los eosinófilos (induciendo expresión de CD69) y prolonga su supervivencia (disminuye apoptosis). La IL-13 estimula también la diferenciación de linfocitos B hacia la producción de IgE (switch idiotípico) e induce eosinofilia activando la expresión de eotaxina e IL-5 en epitelio y MLB.

Sensibiliza el músculo liso bronquial al estímulo colinérgico, Activa fibroblastos y efecto pro-fibrótico marcado a través de TGF- β (factor transformador de crecimiento), Induce proliferación de músculo liso bronquial. Activa la lipoxigenasa-15 favoreciendo síntesis de Ácido HETE (ácido hidroxieicosatetraenoico): provocando contracción de MLB, edema y aumento de la secreción de moco. Puede aumentar también la secreción de moco a través de EGF (factor de crecimiento epidérmico) o EGFR. Esto aumentaría la proliferación de células epiteliales. Es capaz “per se” de causar HRB (hiperreactividad bronquial), a través de mecanismos desconocidos aún.³⁸

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

2.4 ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANTIHISTAMÍNICOS EN RINITIS.

Múltiples han sido los ensayos clínicos que se han realizado para evaluar la eficacia y seguridad de ebastina 20mg, ebastina 10mg y loratadina 10mg respecto a otros antihistaminicos en pacientes que padecen rinitis alérgica. Algunos estudios más importantes realizados durante los últimos años se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de estudios recientes en los que se usaron dosis bioequivalentes de antihistamínicos

ESTUDIO	OBJETIVO	EFICACIA	SEGURIDAD
Picado Valles y col. 1991 Ebastina 10mg vs. Placebo ⁽³⁹⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA persistente	Ebastina > placebo	Ebastina > placebo
Teran Ortiz y col. 1993 Terfenadina vs. Ebastina ⁽⁴⁰⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA	Ebastina > terfenadina	Terfenadina > ebastina
Conde Hernandez y col. 1995 Azelastina vs. Ebastina 10mg ⁽⁴¹⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA estacional	Azelastina = Ebastina 10mg	Azelastina = Ebastina 10mg
Wiseman y col. 1996 Revisión de propiedades farmacológicas y clínicas de ebastina ⁽⁴²⁾	Revisar eficacia y seguridad en RA	Ebastina = terfenadina, aztemizol, cetirizina y loratadina	Ebastina = terfenadina, aztemizol, cetirizina y loratadina
Benavente y col. 1996 Ebastina vs placebo ⁽⁴³⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA estacional	Ebastina > placebo	Ebastina > placebo
Antepara y col. 1998 Azelastina (aerosol) vs. Ebastina (tabletas) ⁽⁴⁴⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA estacional	Azelastina = Ebastina	Azelastina = Ebastina
Murris-Espin y cols. 1998 Cetirizina 10mg vs. Ebastina 10mg ⁽⁴⁵⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA persistente	Cetirizina = Ebastina	Cetirizina= Ebastina
Il'inay col. 1998 Ebastina 10 y 20 mg ⁽⁴⁶⁾	Comparar eficacia y seguridad en RA estacional	Ebastina 10mg=Ebastina 20mg	Ebastina 10mg=Ebastina 20mg
Cortez Borrego y col. 1998 Epinastina vs. Loratadina ⁽⁴⁷⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA	Epinastina = Loratadina	Epinastina = Loratadina
Luria y col. 1999 Ebastina 10mg y Ebastina 20mg ⁽⁴⁸⁾	Comparar eficacia y seguridad en RA	Ebastina 10mg=Ebastina 20mg	Ebastina 10mg=Ebastina 20mg
Frank Graciano y col. 2000 Revisión antihistaminicos ⁽⁴⁹⁾	Revisión de antihistaminicos no sedantes con actividad antiinflamatoria	Disminuyen infiltración celular en vía aerea en enfermedades alergicas	Disminuyen infiltración celular en vía aerea en enfermedades alergicas

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Sienra y col. 2000 Epinastina 10 mg jarabe vs. Loratadina 10 mg jarabe ⁽⁵⁰⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA perenne	Epinastina=Loratadina	Epinastina=Loratadina
Rohatagai y cols, 2001 Ebastina vs. Carebastina ⁽⁵¹⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA	Ebastina = Carebastina	Ebastina = Carebastina
Asaka y col. 2002 Ebastina ⁽⁵²⁾	Comprar eficacia y seguridad en estudio al aire libre con pólenes de cedro	Ebastina eficaz en disminución de síntomas	Ebastina segura, no mostraron efectos secundarios
Repka y col. 2002 Concentración de citocinas en líquido de lavado nasal ⁽⁵³⁾	Medir concentración de cotocinas en líquido de lavado nasal en RA	Obtuvieron niveles altos de TNF-a e IL-8	Obtuvieron niveles altos de TNF-a e IL-8
Frank H y col. 2002 Ebastina 20mg ⁽⁵⁴⁾	Comprar eficacia y seguridad de ebastina con y sin alimentos	Ebastina 20 mg con alimentos = ebastina 20mg sin alimentos	Ebastina 20 mg con alimentos = ebastina 20mg sin alimentos
Guadano y col. 2004 Rupatadina 10mg, Ebastina 10mg vs. placebo ⁽⁵⁵⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA estacional	Rupatadina > Ebastina y placebo	Rupatadina y Ebastina > placebo
Moinudiin y col. 2004 Fexofenadina-pseudoefedrina vs. Loratadina-montelukast ⁽⁵⁶⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA estacional	Fexofenadina-pseudoefedrina=Loratadina-montelukast	Fexofenadina-pseudoefedrina=Loratadina-montelukast
Saengpanich y col. 2003 Fluticasona vs. Loratadina y montelukast ⁽⁵⁷⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA estacional	Fluticasona > loratadina y montelukast	Fluticasona = loratadina = montelukast
Yang y col. 2001 Loratadina (5 o 10mg) ⁽⁵⁸⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA	Loratadina 5mg=Loratadina 10mg	Loratadina 5mg=Loratadina 10mg
Kosa y cols, 2001 Loratadina ⁽⁵⁹⁾	Evaluar los efectos de loratadina en RA	Loratadina es eficaz en disminución de síntomas	Loratadina es segura en disminución de síntomas
Nunes y col. 2000 Cetirizina y Loratadina vs. Placebo ⁽⁶⁰⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA	Cetirizina y Loratadina > Placebo	Cetirizina y Loratadina > Placebo
Hurts y col. 2000 Ebastina ⁽⁶¹⁾	Revisión de ensayos de ebastina	Ebastina es eficaz en el tratamiento de rinitis alérgica	Ebastina es eficaz en el tratamiento de rinitis alérgica
Hernandez y col. 2004 Epinastina-pseudoefedrina vs. Loratadina-pseudoefedrina ⁽⁶²⁾	Comprar eficacia y seguridad en RA persistente	Epinastina-pseudoefedrina = Loratadina-pseudoefedrina	Epinastina-pseudoefedrina = Loratadina-pseudoefedrina

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Grant y col. 2002 Levocetericina vs. Ebastina, loratadina, fexofenadina y mizolastina ⁽⁶³⁾	Comparar potencia y duración de acción RA estacional	Levocetericina es más poderoso que los otros antihistamínicos	Levocetericina es más poderoso que los otros antihistamínicos
Hyo S y col. 2005 Cetirizina, loratadina y fexofenadina vs. Placebo ⁽⁶⁴⁾	Comparar eficacia y seguridad en RA bajo exposición a polen	Cetirizina, loratadina y fexofenadina > Placebo	Cetirizina, loratadina y fexofenadina > Placebo
Pullerits y col. 2004 Fluticasona vs. Loratadina-montelukast ⁽⁶⁵⁾	Comparar glucocorticoides contra antileucotrienos en RA estacional	Fluticasona > Loratadina-montelukast	Fluticasona = Loratadina-montelukast
Montano y cols, 2006 Vitamina E ⁽⁶⁶⁾	Evaluaron efectos en suplementación de vitamina E en RA persistente	Vitamina E no tiene efecto significativo en disminución de síntomas o en concentraciones de IgE	Vitamina E no tiene efecto significativo en disminución de síntomas o en concentraciones de IgE
Cipradi y col. 2006 Función pulmonar y circulación de aire ⁽⁶⁷⁾	Determinarán la relación entre función pulmonar y circulación de aire en RA	Existe una asociación entre una respuesta positiva a la prueba de la descongestión y la hiperreactividad bronquial.	Existe una asociación entre una respuesta positiva a la prueba de la descongestión y la hiperreactividad bronquial.
Unal y col. 2006 leptinas en suero ⁽⁶⁸⁾	Investigaron los niveles de leptinas en suero en RA	Los niveles de leptinas fueron perceptiblemente más altos en pacientes con RA en periodo sintomático	Los niveles de leptinas fueron perceptiblemente más altos en pacientes con RA en periodo sintomático

Llama la atención que aún cuando se comparan dosis bioequivalentes de antihistamínicos, los criterios de eficacia no suelen considerar los cambios en los niveles de expresión de moléculas importantes en la fisiopatología de la enfermedad como IL-4, IL-5 e IL-13 y muy poco se ha referido del impacto que tienen las terapias prolongadas con antihistamínicos en el ahorro de esteroides intranasales en pacientes con rinitis alérgica persistente.

III. JUSTIFICACIÓN

La incidencia de rinitis alérgica es cada vez más frecuente, el uso de los tratamientos no es el adecuado y es difícil tener adhesión al tratamiento. Se requiere investigar la eficacia y seguridad de nuevos antihistamínico administrado solo o en terapia combinada sobre la remisión de los síntomas cardinales de la enfermedad.

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

Estudiar la eficacia y seguridad clínica de ebastina contra loratadina en el tratamiento de pacientes de rinitis alérgica persistente.

Objetivos específicos:

Evaluar la eficacia del tratamiento con Ebastina 20 mg, Ebastina 10mg contra Loratadina 10 mg en monoterapia y en terapia combinadas con descongestionantes y esteroides en la disminución de síntomas clínicos.

Relacionar la eficacia de las terapias con Ebastina 20 mg, Ebastina 10mg contra Loratadina 10 mg en monoterapia y en terapia combinadas con esteroides con la variación de los niveles de IL-4, IL-5 e IL-13 en suero y lavado nasal de pacientes con rinitis alérgica.

Evaluar la seguridad de las terapias con Ebastina 20 mg, Ebastina 10mg contra Loratadina 10 mg en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica.

V. HIPOTESIS

Ebastina 20 mg es **más eficaz y segura** que ebastina de 10 mg y loratadina 10 mg en el tratamiento de pacientes con Rinitis Alérgica.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio prospectivo, comparativo, al azar, abierto, con grupos paralelos, longitudinales, en dos fases; la primera de tres semanas de duración y la segunda de cinco semanas de duración; ambas ejecutados en pacientes ambulatorios con diagnóstico de Rinitis Alérgica Perenne

La primera semana se lavarón las fosas nasales, seguida de dos semanas de tratamiento y una de evaluación y posteriormente se reasignaron a los pacientes a grupos de la segunda fase del estudio en la que recibirón tratamiento por cuatro semanas. Una semana después se evaluarón los resultados. Se realizarón consultas clínicas para analizar la evolución en las semanas 0, 3 y 8. Los pacientes se incorporaran a los grupos de estudios luego de haber firmado la carta de aceptación de consentimiento informado. (Tabla 2)

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

PRIMERA FASE DEL ESTUDIO

SEGUNDA FASE DEL ESTUDIO

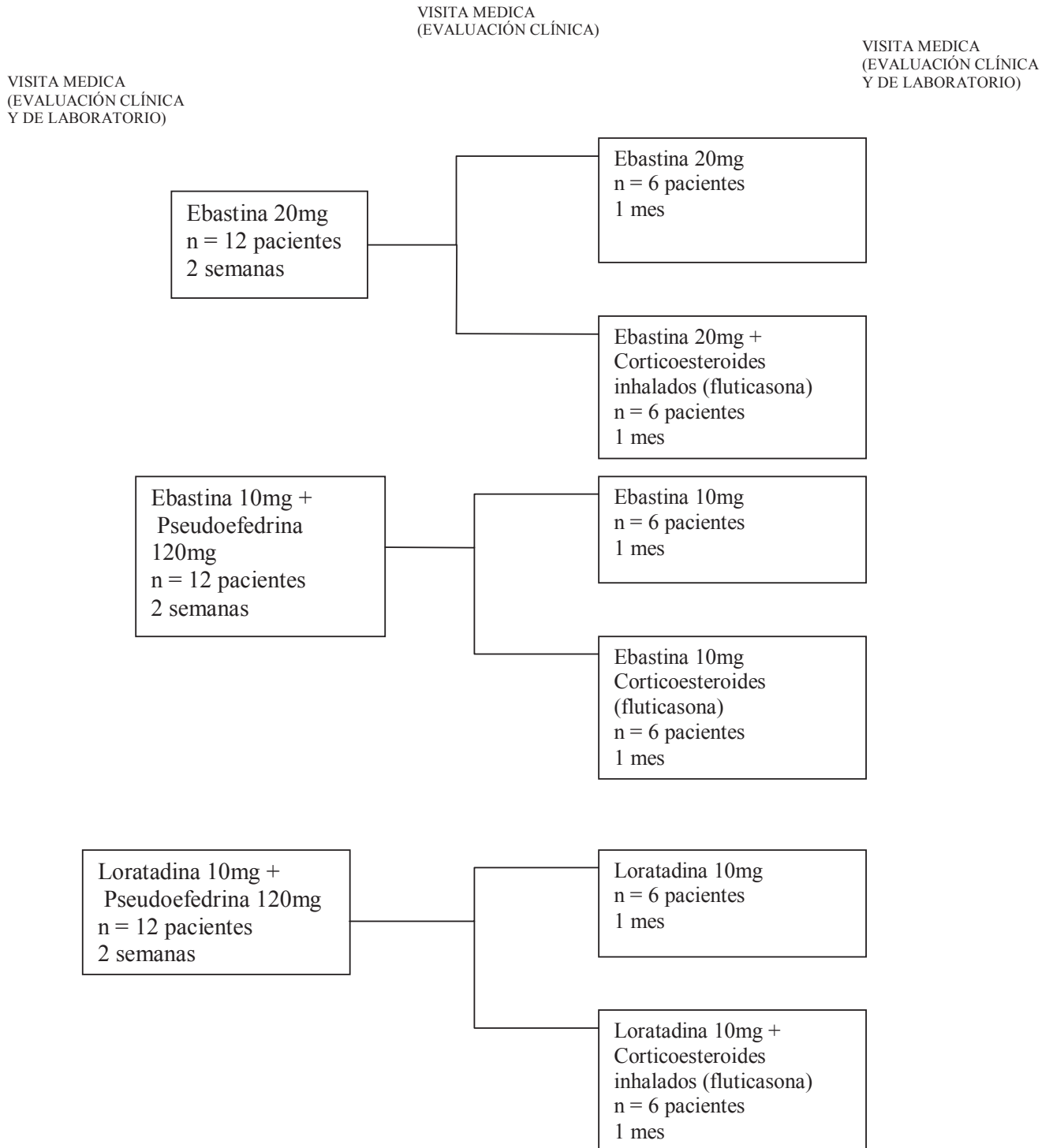


Tabla 2. Organigrama

PRIMERA FASE DEL ESTUDIO (al inicio del estudio)	SEGUNDA FASE DEL ESTUDIO (al finalizar el estudio)
Biometría hemática, Pbas funcionamiento hepático, Electrocardiograma	Biometría hemática, Pbas funcionamiento hepático, Electrocardiograma
Citología nasal	Citología nasal
IL-4, IL-5, IL13	IL-4, IL-5, IL13

Cuadro 2. Pruebas que se realizarán a los pacientes

6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Diagnóstico de rinitis alérgica persistente
- 2) Tener más de 12 años de edad
- 3) Firmar un consentimiento informado de aceptación a participar en el estudio basado en los lineamientos del comité de ética de la institución
- 4) Una calificación mínima de cuatro puntos en la escala clínica de rinitis alérgica y prick o pruebas intradérmicas positivas a uno o más aeroalergénos

6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyó del estudio a quienes reunieron una o más de las siguientes situaciones:

- 1) Carecer de diagnóstico documentado de Rinitis Alérgica Perenne
- 2) Embarazo o ausencia de métodos eficaces para la anticoncepción
- 3) Incapacidad para comprender, aceptar o seguir las instrucciones del protocolo
- 4) Antecedentes de reacciones adversas graves a los antihistamínicos
- 5) Estar en tratamiento para inmunoterapia, etc.
- 6) Estar en tratamiento con ketoconazol y eritromicina durante los últimos 30 días
- 7) Haber sido tratados con cromoglicato o antibiótico durante siete días previos al tratamiento
- 8) Estar en tratamiento actual e imposibilitado para suspender la administración de ketotifeno, anticolinérgico, esteroide u otro antihistaminico.

- 9) Padecer enfermedades endocrinas descompensadas, rinitis atrófica, rinitis por sensibilidad al ácido acetilsalicílico, rinitis infecciosa aguda o crónica, sinusitis infecciosa aguda o crónica, asma, glaucoma, insuficiencia hepática o renal definida por: AST (TGO) o ALT (TGP) más de una y media veces el límite superior normal.
- 10) Creatinina sérica mayor de 2.0 mg/Dl
- 11) Disfunción plaquetaria por enfermedad o por fármacos
- 12) Padecimientos oncológicos
- 13) Alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio: leucopenia menores de 5000 cél/mm³, cantidad de plaquetas menor de 100 000/mm³, bilirrubina total mayor de 2 mg/dL
- 14) Desviación septal nasal, pólipos o alteraciones anatómicas estructurales
- 15) Cualquier alteración en el electrocardiograma, o arritmias cardíacas documentadas
- 16) Haber ingerido cualquier tipo de medicamento en investigación durante los 30 días previos al inicio del tratamiento

Durante el período de selección (visita 1) y observación de los criterios señalados se realizó la historia clínica y exploración física nasal completas; se evaluarán los síntomas de rinitis, la información de laboratorio y el electrocardiograma previos a la asignación por azar del paciente a alguno de los dos grupos. El reclutamiento de pacientes fue realizado por alergólogos certificados del Hospital ISSSTE “Vasco de Quiroga” en la ciudad de Morelia. La rinitis alérgica se calificó y evaluó por los especialistas en cada visita médica siguiendo las guías ARIA para homogeneizar el criterio entre observadores.

Durante la segunda y tercera cita a todos los pacientes se les realizó electrocardiograma, exploración física nasal y se calificaron los síntomas de rinitis. Se valoró el grado de apego al tratamiento y se reportaron los eventos adversos referidos voluntariamente por el paciente y la ingestión o administración de cualquier medicamento concomitante.

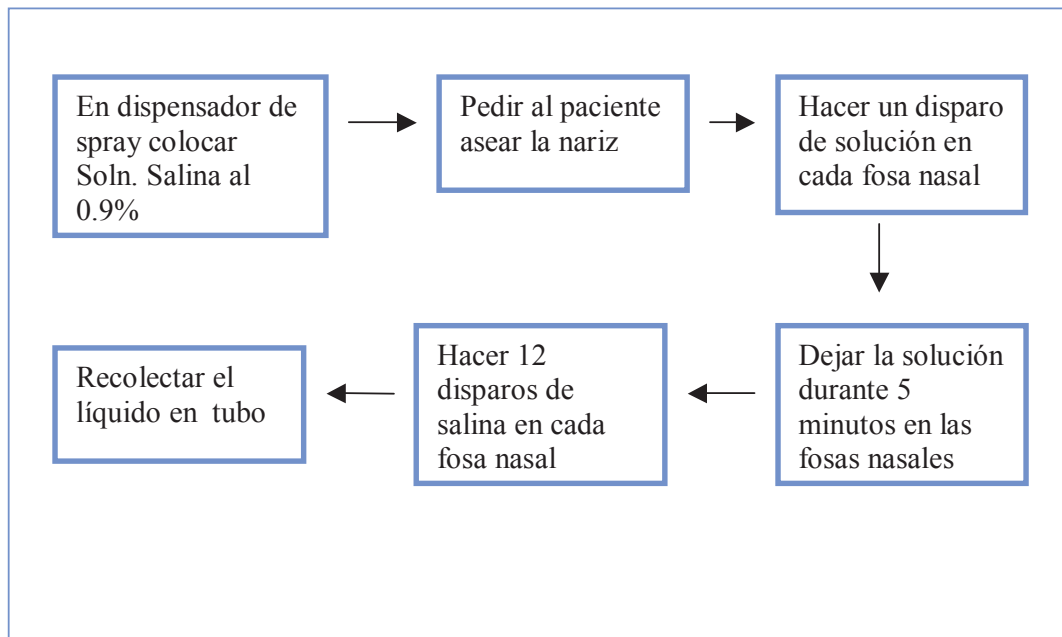
Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

La evaluación de los síntomas (rinorrea, prurito nasal o faríngeo, estornudos, lagrimeo, obstrucción nasal y despertares nocturnos) se hizo con base a tres parámetros (0= ausente, 1=leve, 2=moderado y 3=severo). Se consideró rinitis leve cuando no se alteraron las actividades diarias del paciente; moderado cuando la intensidad trastornó las actividades diarias y severo cuando la intensidad impidió la realización de las actividades cotidianas.

Durante el momento de las visitas a todos los pacientes se les solicitó que marcaran en una escala visual análoga, la presencia o ausencia total de síntomas: descarga nasal, comezón en la nariz o garganta, estornudos, lagrimeo y nariz tapada. La evaluación de la inocuidad del fármaco se realizó mediante el reporte de episodios adversos.

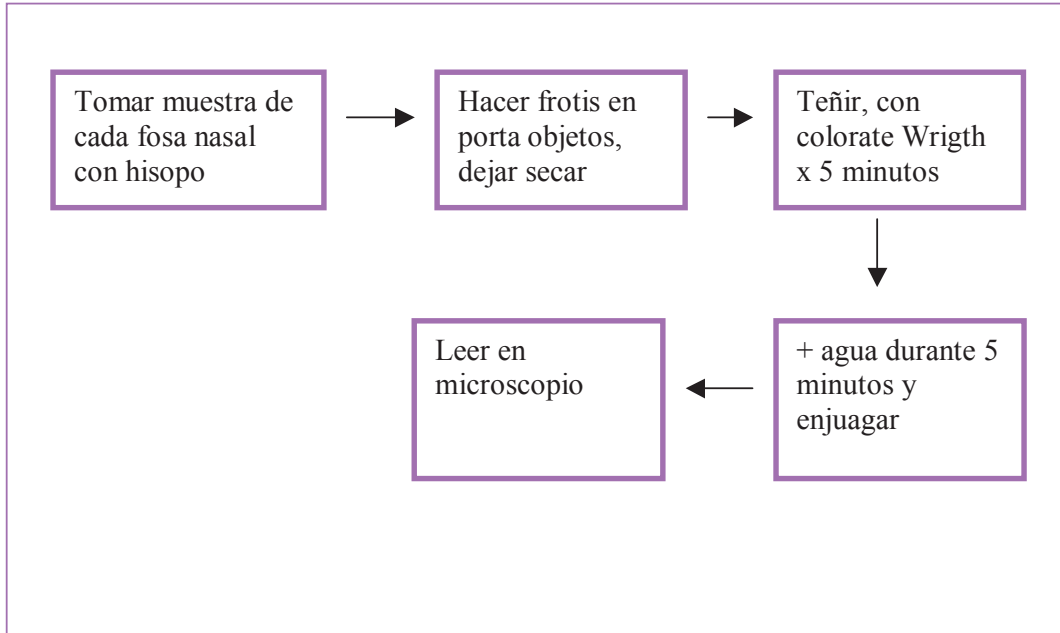
6.3 PRUEBAS DE LABORATORIO

Lavado Nasal

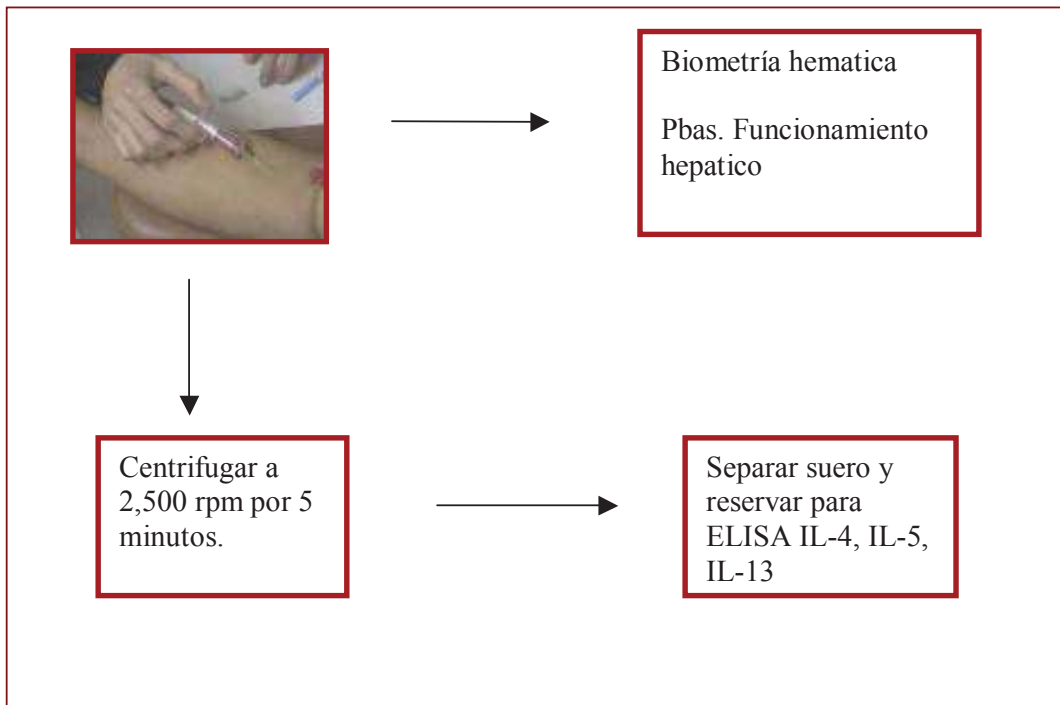


Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Citología Nasal



Toma de muestra para Biometría Hemática, Pruebas de Funcionamiento Hepático e Interleucinas



Determinación de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 presentes en suero y lavado nasal (Método: ELISA).

ELISA es una técnica inmunoenzimática muy común, frecuentemente utilizada en alergología, en nuestro estudio determinamos la concentración de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 presentes en suero y lavado nasal. Utilizamos 3 Kits de ELISA de la marca **Amersham Biosciences**:

1. Interleukin 4 (IL-4) Human, Biotrak ELISA system.
2. Interleukin 5 (IL-5) Human, Biotrak ELISA system.
3. Interleukin 13 (IL-13) Human, Biotrak ELISA system.

Fundamento de la prueba.

Una capa de anticuerpo monoclonal anti-IL-4 (anti-IL-5 o anti-IL-13 según la citocina que se vaya a determinar) se encuentra adherida en cada uno de los 96 pocillos de la placa, la IL-4 (IL-5 o IL-13) presente en la muestra o en las soluciones estándar se une a la capa del anticuerpo monoclonal; posteriormente un conjugado con biotina anti-IL-4 (conjugado con biotina anti-IL-5 o anti-IL-13) se une a la IL-4 (IL-5 o IL-13) capturada por el primer anticuerpo, se incorpora Streptavidin-HRP que se une al conjugado con biotina anti-IL-4 (conjugado con biotina anti-IL-5 o anti-IL-13), Figura.

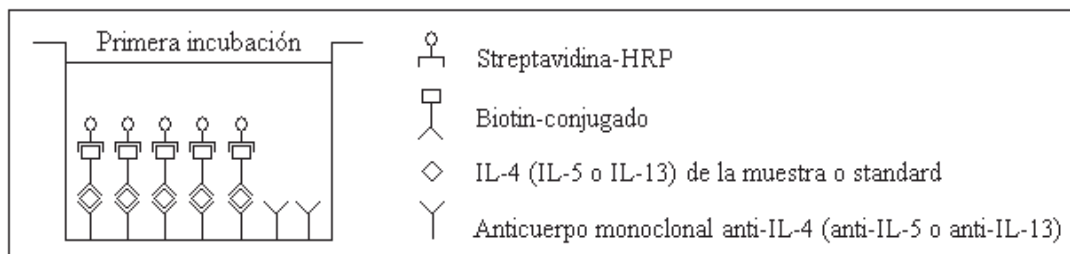


Figura 5. Esquemización de los reactivos empleados durante la primera incubación en ELISA.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Pasado el tiempo de la primera incubación, el conjugado con biotina anti-IL-4 (conjugado con biotina anti-IL-5 o anti-IL-13) y la Streptavidina HRP que no se unieron durante esta incubación, fueron removidos por un buffer de lavado, posteriormente se agregó una solución con sustrato TMB (Figura A). Un producto de color es formado en proporción a la cantidad de IL-4 (IL-5 o IL-13) presente en la muestra (Figura B), la reacción es detenida por adición de ácido H_2SO_4 0.18M. Por último, se determinó la concentración de las muestras, mediante una lectura de absorbancia a 450nm (lector ELISA PLUS, Controlab USA).

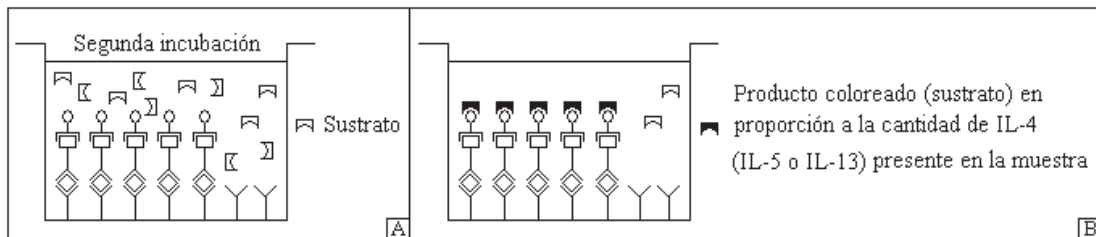
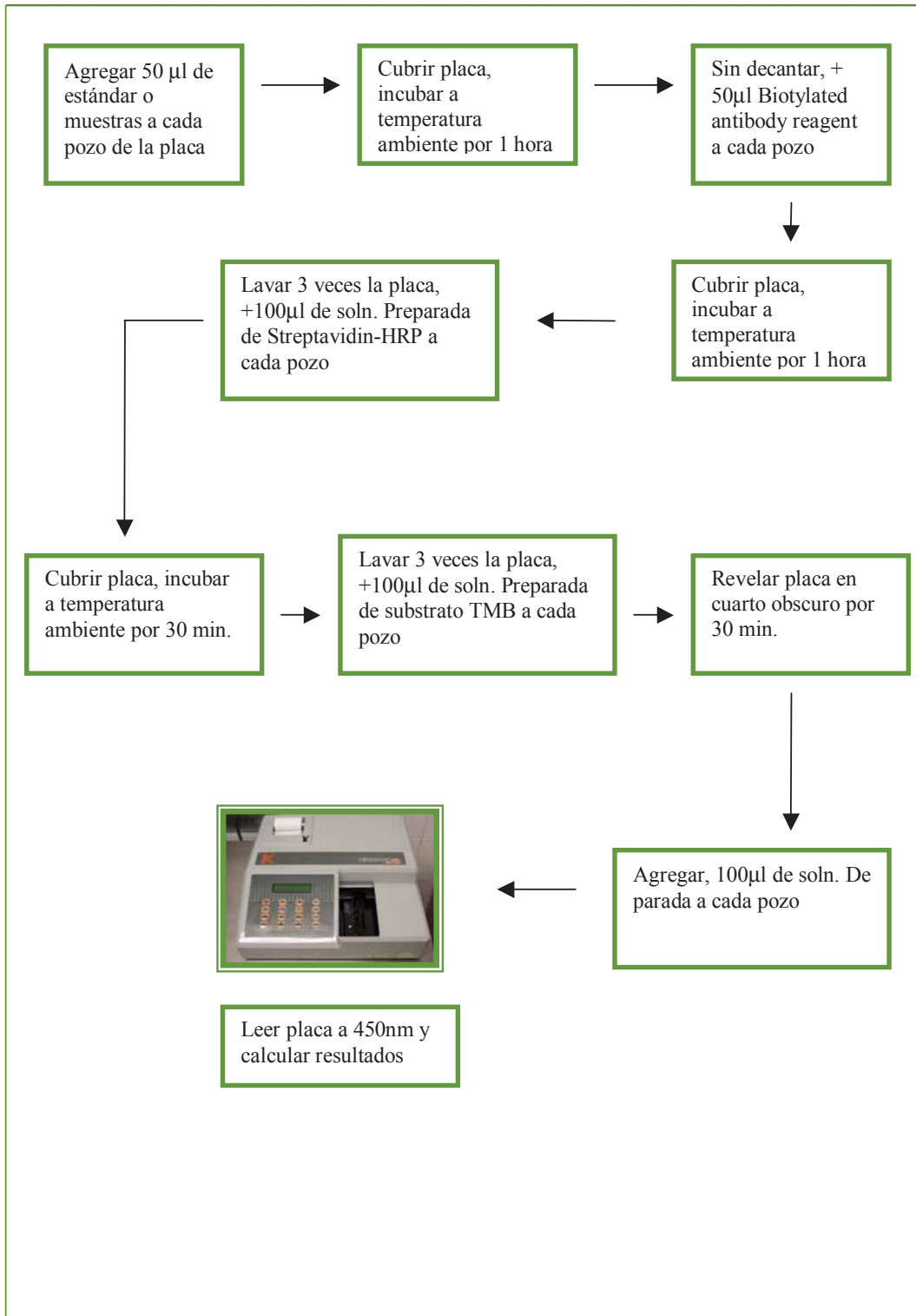


Figura 6. Esquematización de los reactivos empleados durante la segunda incubación en ELISA.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente



6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete informático SPSS. Se realizó prueba estadística de Friedman para cada grupo y para cada síntoma en pacientes.

Prueba U Mann Whithney para comparar la eficacia entre grupos

Prueba Wilcoxon para cada grupo de estudio y para cada síntoma de la rinitis alérgica persistente.

Se utilizó el *método de mínimos cuadrados* para realizar el ajuste de la recta de la curva estándar y poder determinar las concentraciones de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13).

Se comparó la expresión de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 mediante el análisis de medias por *t de student*.

Para evaluar el perfil de seguridad se realizó prueba t para muestras pareadas en todos los estudios de laboratorio, para cada grupo de estudio.

VII. RESULTADOS

Fueron enrolados un total de 36 pacientes, (n= 12 para el grupo E20, n=12 grupo E10 y n=12 grupo L10. Las características demográficas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas

	E20		E10		L10	
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE	
EDAD	29	16.69	32	13.38	28	11.55
SEXO	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
	4	8	9	3	9	3
	33.33%	66.67%	75%	25%	75%	25%

La tabla 4 muestra la media y desviación estándar de cada síntoma, en los diferentes grupos de estudio, tomando en cuenta las tres encuestas realizadas 1ª (inicio tratamiento), 2ª (15 días después de primera visita), 3ª (un mes después). El puntaje de los síntomas se asignó usando una escala análoga representada por los siguientes valores: 0= ausente, 1=leve, 2=moderado y 3=severo.

Tabla 4. Síntomas de Rinitis Alérgica en los grupos estudiados

GRUPO	SÍNTOMA	SIN ESTEROIDE INTRANASAL			CON ESTEROIDE INTRANASAL		
		X +/- D.E	X +/- D.E	X +/- D.E	X +/- D.E	X +/- D.E	X +/- D.E
		1ª	2ª	3ª	1a	2a	3ª
E20	RINORREA	2.1 ± 0.9	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.5	2 ± 0.6	1.6 ± 1	0.8 ± 0.4
	PRURITO NASAL	1.8 ± 0.8	0.8 ± 0.4	0.5 ± 0.5	1.8 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.3 ± 0.5
	ESTORNUDO	2.5 ± 0.5	1.2 ± 0.8	0.8 ± 0.4	2 ± 0.6	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.5
	OBS. NASAL	2.6 ± 1	1.5 ± 1.2	0.5 ± 0.5	2.5 ± 0.5	0.6 ± 1.2	0.3 ± 0.5
	LAGRIMEO	1.6 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	0.1 ± 0.4
	DESP. NOCTURNO	0.6 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0.5 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0 ± 0
	DESCARGA NASAL POST	1.6 ± 0.8	0.5 ± 0.5	0.6 ± 1	1.6 ± 0.5	1.3 ± 1	0.6 ± 0.5
E10	RINORREA	2.1 ± 0.8	0.1 ± 0.4	0.5 ± 0.5	2,0 ± 1	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.5
	PRURITO NASAL	2.6 ± 0.8	1 ± 0.6	0.6 ± 0.8	2.3 ± 0.8	1.3 ± 0.5	0.6 ± 0.5
	ESTORNUDO	2.3 ± 0.5	0.6 ± 0.5	1 ± 0.6	2 ± 0.6	0.5 ± 0.5	0.3 ± 0.5
	OBS. NASAL	2.3 ± 0.5	1.3 ± 1	0.8 ± 0.7	2.1 ± 1	0.3 ± 0.5	0.8 ± 1
	LAGRIMEO	1.3 ± 0.5	0.5 ± 0.8	0 ± 0	1 ± 1	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5
	DESP. NOCTURNO	0.6 ± 1	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5	1 ± 1	0 ± 0	0.6 ± 1
	DESCARGA NASAL POST	2.1 ± 0.4	0.6 ± 0.8	1 ± 0.6	2 ± 0	1.5 ± 0.8	1 ± 0.8
L10	RINORREA	1.8 ± 1.1	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.4	1.5 ± 1.2	0.5 ± 0.5	0 ± 0
	PRURITO NASAL	1 ± 0.9	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5	2.1 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.6 ± 0.5
	ESTORNUDO	1.5 ± 0.8	0.5 ± 0.8	0.1 ± 0.4	2.1 ± 0.9	1.1 ± 1	0.6 ± 0.5
	OBS. NASAL	2.6 ± 0.5	0.8 ± 1	0.3 ± 0.5	2.8 ± 0.4	1.3 ± 1	1 ± 0.9
	LAGRIMEO	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0 ± 0	1.3 ± 1	0 ± 0	0.1 ± 0.5
	DESP. NOCTURNO	1.3 ± 0.8	0 ± 0	0 ± 0	1.5 ± 1.2	0.3 ± 0.5	0 ± 0
	DESCARGA NASAL POST	1.1 ± 1	0.5 ± 1.2	0.5 ± 0.8	2.1 ± 1.1	1 ± 1.3	0.6 ± 0.8

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Las figuras 7, 8, 9, 10, 11 y 12 muestran la evolución en la disminución de los síntomas en los diferentes grupos de estudio. Se observó disminución de la intensidad de los síntomas de la enfermedad son: rinorrea, prurito nasal o faríngeo, obstrucción nasal y lagrimeo en cada uno de los grupos de estudio tanto a los 15 días de tratamiento como a las 6 semanas.

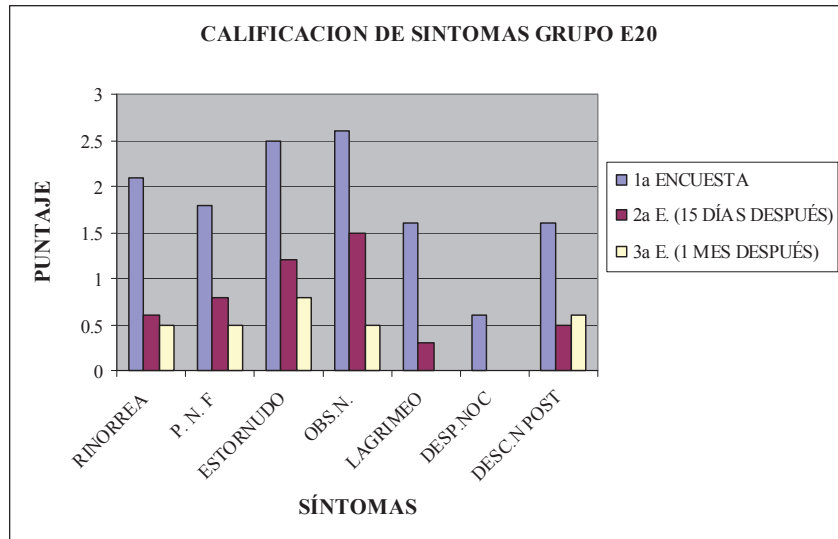


Fig. 7 Calificación global de síntomas en grupo E20

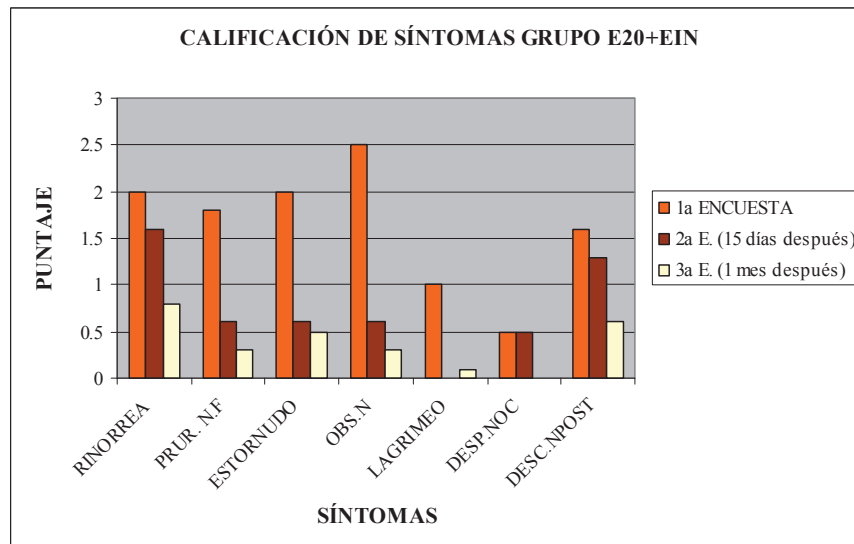


Fig. 8 Calificación global de síntomas en grupo E20 + EIN

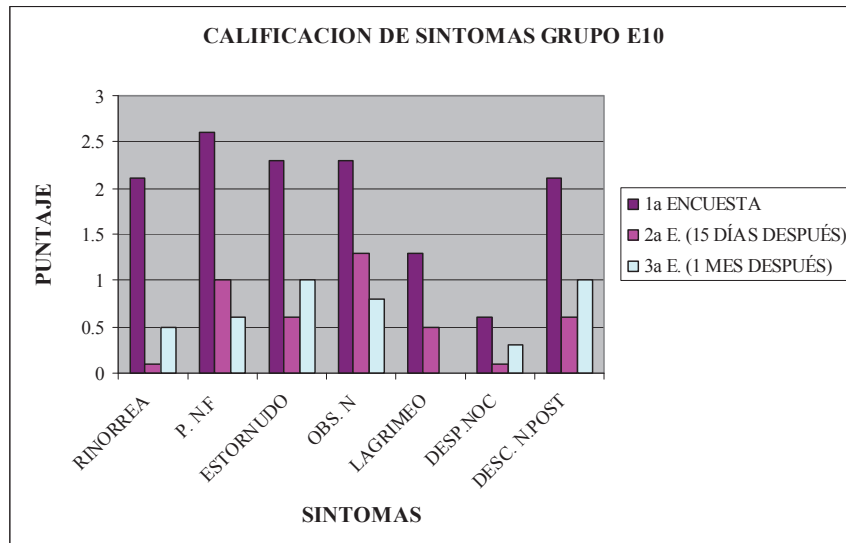


Fig. 9 Calificación global de síntomas en grupo E10

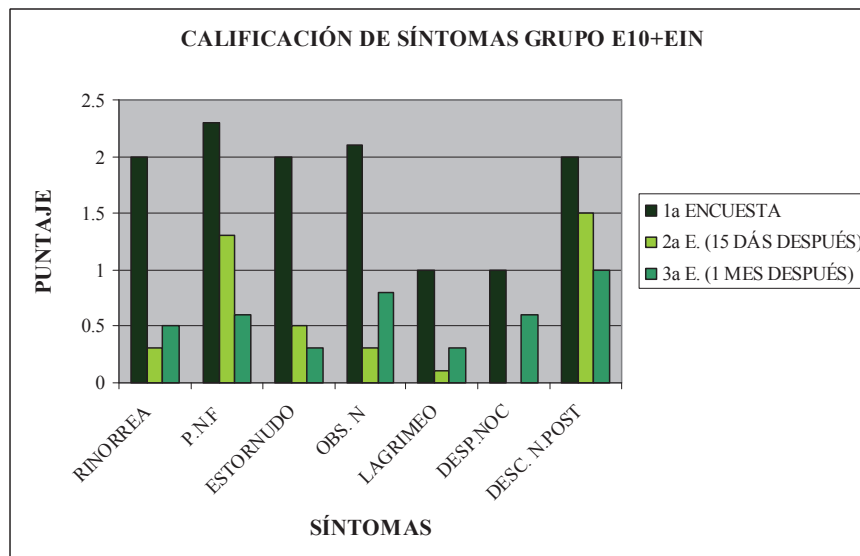


Fig. 10 Calificación global de síntomas en grupo E10 + EIN

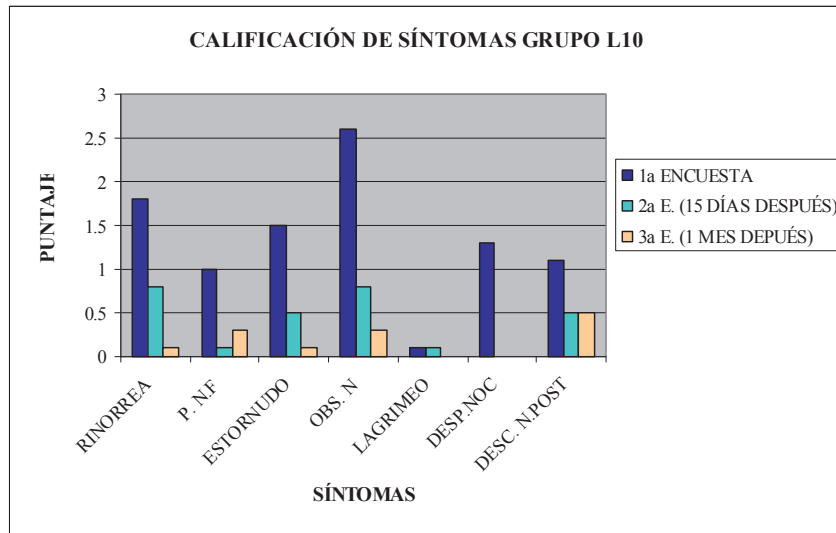


Fig. 11 Calificación global de síntomas en grupo L10

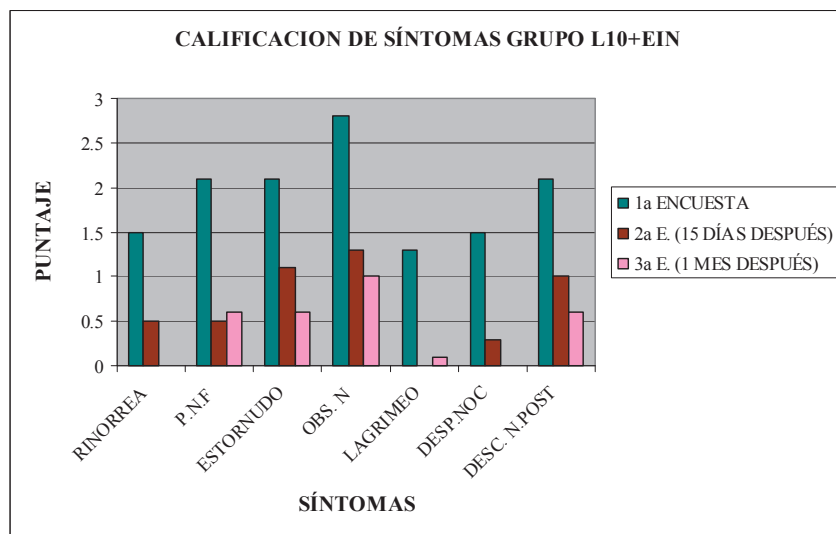


Fig. 12 Calificación global de síntomas en grupo L10 + EIN

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Se realizó la prueba estadística Friedman para estimar la evolución de los síntomas en cada grupo de estudio. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo E20 para rinorrea (p=0.028), prurito nasal (p=0.006), estornudo (p=0.006), obstrucción nasal (p=0.008), lagrimeo (p=0.004); grupo E20+EIN rinorrea (p=0.042), prurito nasal (p=0.015), estornudo (p=0.009), obstrucción nasal (p= 0.006), lagrimeo (p=0.05); grupo E10 rinorrea (p=0.006), prurito nasal (p= 0.032), estornudo (p=0.006), obstrucción nasal (p=0.008), lagrimeo (p=0.006), descarga nasal posterior (p=0.028); grupo E10+EIN rinorrea (p=0.039), prurito nasal (p=0.005), estornudo (p=0.003), obstrucción nasal (p=0.006); grupo L10 rinorrea (p=0.042), estornudo (p=0.003), obstrucción nasal (p=0.006), despertar nocturno (p=0.007); grupo L10+EIN rinorrea (p=0.022), prurito nasal (p=0.006), estornudo (p=0.037), obstrucción nasal (p=0.006), lagrimeo (p=0.024), descarga nasal posterior (p=0.015). (Tabla 5)

Tabla 5. Evaluación global de síntomas de rinitis alérgica

GRUPO	SÍNTOMA	SIN ESTEROIDE INTRANASAL				CON ESTEROIDE INTRANASAL			
		PRUEBA FRIEDMAN	PRUEBA WILCOXON			PRUEBA FRIEDMAN	PRUEBA WILCOXON		
			S. E 1a y 2 ^a	S. E 2a y 3a	S. E 1a y 3a		S. E 1a y 2a	S. E 2a y 3 ^a	S. E 1a y 3a
		(p)				(p)			
E20	RINORREA	0.028	0.024	0.655	0.059	0.042	0.102	0.317	0.038
	PRURITO NASAL	0.006	0.034	0.157	0.02	0.015	0.059	0.157	0.041
	ESTORNUDO	0.006	0.023	0.317	0.026	0.009	0.038	0.317	0.034
	OBS. NASAL	0.008	0.102	0.063	0.026	0.006	0.041	0.317	0.026
	LAGRIMEO	0.004	0.023	0.157	0.023	0.061	0.083	0.317	0.102
	DESP. NOCTURNO	0.135	0.157	1	0.157	0.05	1	0.083	0.083
	DESC. NASAL POS	0.115	0.068	0.564	0.083	0.065	0.414	0.157	0.034
E10	RINORREA	0.006	0.024	0.025	0.157	0.039	0.041	0.564	0.083
	PRURITO NASAL	0.032	0.023	0.48	0.043	0.005	0.034	0.046	0.026
	ESTORNUDO	0.006	0.026	0.317	0.039	0.003	0.024	0.317	0.026
	OBS. NASAL	0.008	0.063	0.024	0.083	0.006	0.026	0.276	0.02
	LAGRIMEO	0.006	0.025	0.023	0.18	0.097	0.102	0.564	0.102
	DESP. NOCTURNO	0.368	0.18	0.317	0.414	0.097	0.083	0.157	0.317
	DESC. NASAL POS	0.028	0.041	0.414	0.038	0.092	0.18	0.276	0.063
L10	RINORREA	0.042	0.131	0.045	0.063	0.022	0.059	0.083	0.059
	PRURITO NASAL	0.092	0.059	0.564	0.157	0.006	0.026	0.564	0.024
	ESTORNUDO	0.003	0.014	0.317	0.02	0.037	0.109	0.18	0.059
	OBS. NASAL	0.006	0.038	0.18	0.026	0.006	0.034	0.157	0.026
	LAGRIMEO	0.607	1	0.317	0.317	0.024	0.046	0.157	0.063
	DESP. NOCTURNO	0.007	0.038	1	0.038	0.135	0.111	0.157	0.059
	DESC. NASAL POS	0.368	0.194	0.157	1	0.015	0.059	0.317	0.034

S.E= SIGNIFICANCIA ESTADISTICA, E20= EBASTINA 20 mg, E10= EBASTINA 10 mg, L10= LORATADINA 10 mg

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Se realizó la prueba estadística U Mann Whitney (Tablas 6, 7, 8 y 9) para comparar los grupos de estudio en la 1ª, 2ª y 3ª evaluación clínica.

Tabla 6. Comparación de grupos de estudio

SINTOMAS	PRUEBA U MANN WHITHNEY (GUPOS SIN ESTEROIDE)		
	E20 vs E10 (SE)	E20 vs L10 (SE)	E10 vs L10 (SE)
	3ª- 1ª	3ª- 1ª	3ª- 1ª
RINORREA	0.752	1	0.317
PRURITO NASAL	1	1	1
ESTORNUDO	0.346	1	0.756
OBS. NASAL	1	0.197	1
LAGRIMEO	0.264	1	0.157
DESP. NOCTURNO	0.317	0.564	0.157
des. NASAL POS	0.182	1	0.453

SE= SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

Tabla 7. Comparación de grupos de estudio

SINTOMAS	PRUEBA U MANN WHITHNEY (GUPOS SIN ESTEROIDE)		
	E20 vs E10 (SE)	E20 vs L10 (SE)	E10 vs L10 (SE)
	3ª- 2ª	3ª- 2ª	3ª- 2ª
RINORREA	1	0.803	0.264
PRURITO NASAL	0.414	0.317	1
ESTORNUDO	1	1	1
OBS. NASAL	0.361	0.709	0.221
LAGRIMEO	0.414	1	1
DESP. NOCTURNO	1	1	1
des. NASAL POS	1	0.414	0.221

SE= SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

Tabla 8. Comparación de grupos de estudio

SINTOMAS	PRUEBA U MANN WHITHNEY (GUPOS CON ESTEROIDE)		
	E20 vs E10 (SE)	E20 vs L10 (SE)	E10 vs L10 (SE)
	3a - 1a	3a - 1a	3a - 1a
RINORREA	1	1	0.564
PRURITO NASAL	0.076	0.147	0.264
ESTORNUDO	0.414	0.519	0.21
OBS. NASAL	0.221	0.157	0.543
LAGRIMEO	0.157	0.683	0.317
DESP. NOCTURNO	1	1	0.221
des. NASAL POS	1	0.114	0.264

SE= SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Tabla 9. Comparación de grupos de estudio

SINTOMAS	PRUEBA U MANN WHITHNEY (GUPOS CON ESTEROIDE)		
	E20 vs E10 (SE)	E20 vs L10 (SE)	E10 vs L10 (SE)
	3a - 2a	3a - 2a	3a - 2a
RINORREA	0.157	0.364	0.099
PRURITO NASAL	0.264	0.083	0.564
ESTORNUDO	0.157	0.414	0.617
OBS. NASAL	0.414	0.157	1
LAGRIMEO	0.414	0.157	0.617
DESP. NOCTURNO	1	1	1
des. NASAL POS	1	1	0.114

Para la evaluación del perfil de seguridad de los fármacos utilizados en el estudio se usó la t de student. La tabla 10 muestra la evaluación de las pruebas de laboratorio durante el estudio en ausencia de esteroide intranasal. Solo se encontró diferencia significativa al comparar los valores de la TGP antes y después de concluir el tratamiento en el grupo que recibió ebastina 10mg y se debió a los altos valores de TGP de un paciente del grupo.

Tabla 10. Evaluación global de pruebas de Laboratorio

		SIN ESTEROIDE INTRANASAL								
		GRUPO E20			GRUPO E10			GRUPO L10		
PBA DE LAB.	CELULA	X+/-D.E. 1 ^a	X+/-D.E. 2 ^a	P	X+/-D.E. 1 ^a	X+/-D.E. 2 ^a	P	X+/-D.E. 1 ^a	X+/-D.E. 2 ^a	P
BH (%)	EOS	4.85 0.51	5.2 1.37	0.86	1.55 0.65	1.55 0.46	0.69	1.6 3.66	1.9 3.81	0.68
	NEUT	57.4 9.8	43 13.5	0.06	58.5 5.31	34 5.21	0.15	52.3 7.06	46.1 23.34	0.56
PFH (IU/L)	TGP	30 5.56	29.5 13.38	0.78	40 12	24 6.35	0.01	15.5 5	15 8.9	0.34
	TGO	54.5 9.45	57 16.5	0.95	98.5 21.88	98 23.7	0.36	76.5 36.7	74.5 51.06	0.5
CIT. NASAL (%)	EOS	4.8 0.41	2 0.75	0.42	2.7 0.83	2 0.75	0.34	2 0.75	1.2 0.41	0.39
	NEUT	40 8.4	24 6.34	0.17	61 7.31	52 6.49	0.07	51 5.1	68.7 6.31	0.27

* BH= Biometría hemática, PFH=Pruebas de funcionamiento hepático, EOS=eosinófilos

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

La evaluación de las pruebas de laboratorio durante el estudio cuando se introdujo en los grupos de estudio esteroide intranasal se muestra en la tabla 11. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores de BH, PFH y citología nasal antes y después de la adición de esteroide intranasal.

Tabla 11. Evaluación global de pruebas de Laboratorio

		CON ESTEROIDE INTRANASAL														
		GRUPO E20					GRUPO E10			GRUPO L10						
PRUEBA LAB.	CELULA	X+/-D.E. 1ª		X+/-D.E. 2ª		P	X+/-D.E. 1ª		X+/-D.E. 2ª		P	X+/-D.E. 1ª		X+/-D.E. 2ª		P
BH (%)	EOS	4.8	2.97	5.4	2.12	0.76	2.45	2.7	2	2.3	0.71	1.55	0.57	2.15	1.22	0.71
	NEUT	48.3	7.71	44	6.1	0.21	50.6	4.3	51.9	4.23	0.45	54.4	7.52	53.4	23.21	0.45
PFH (IU/L)	TGO	26	17.35	36	33.06	0.08	18	17.17	14	11.2	0.08	29	8.34	21.5	11.94	0.15
	TGP	55.5	14.35	57	25.34	0.38	68.5	31.68	73	28.51	0.38	70	15.24	70	28.19	0.32
CIT. NASAL (%)	EOS	5.8	2.21	5.2	1.37	0.37	2.9	0.9	2	0.75	0.35	1.2	0.41	2.4	0.8	0.36
	NEUT	60	7.25	58	9.1	0.20	52	7.02	54	7.4	0.22	57	9.32	54.6	7.58	0.23

* BH= Biometría hemática, PFH=Pruebas de funcionamiento hepático, EOS=eosinófilos

Las figuras 13, 14 y 15 muestran las curvas estándar usadas para la determinación de IL-4, IL-5 e IL-13 respectivamente a través de ensayos colorimétricos ligados a enzimas. Estas se consideraron adecuadas para efectuar las determinaciones programadas.

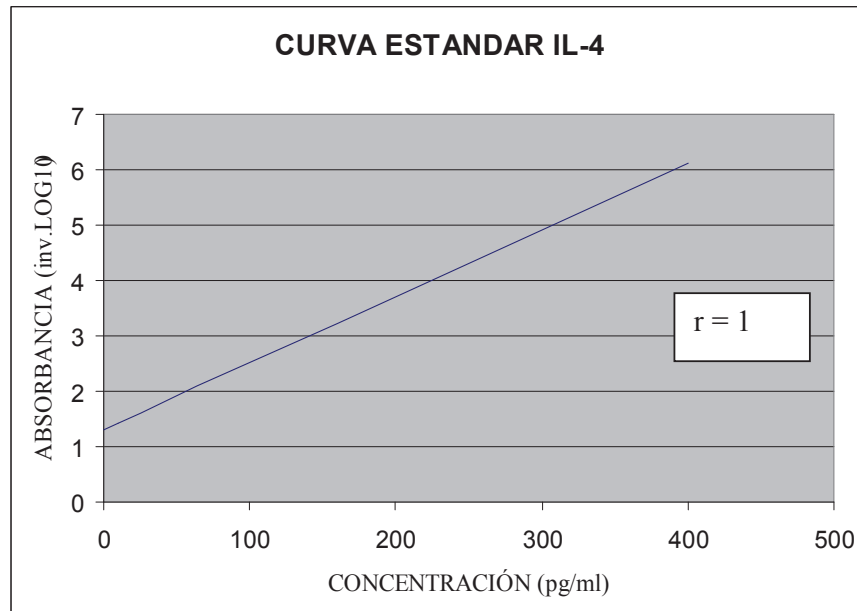


Fig. 13 Los puntos representan las concentraciones detectables de IL-4 expresadas en pg/mL según el inverso del logaritmo de la absorbancia.

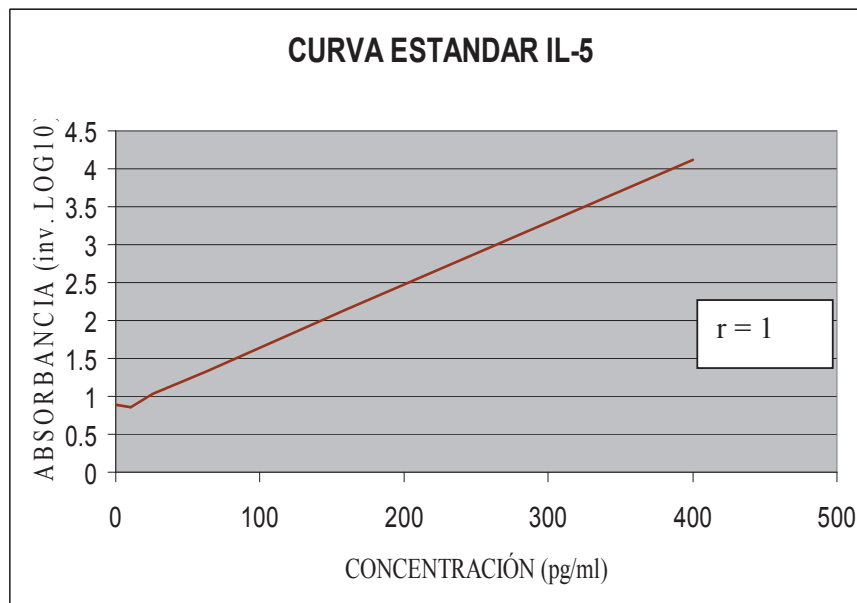


Fig. 14 Los puntos representan las concentraciones detectables de IL-5 expresadas en pg/mL según el inverso del logaritmo de la absorbancia.

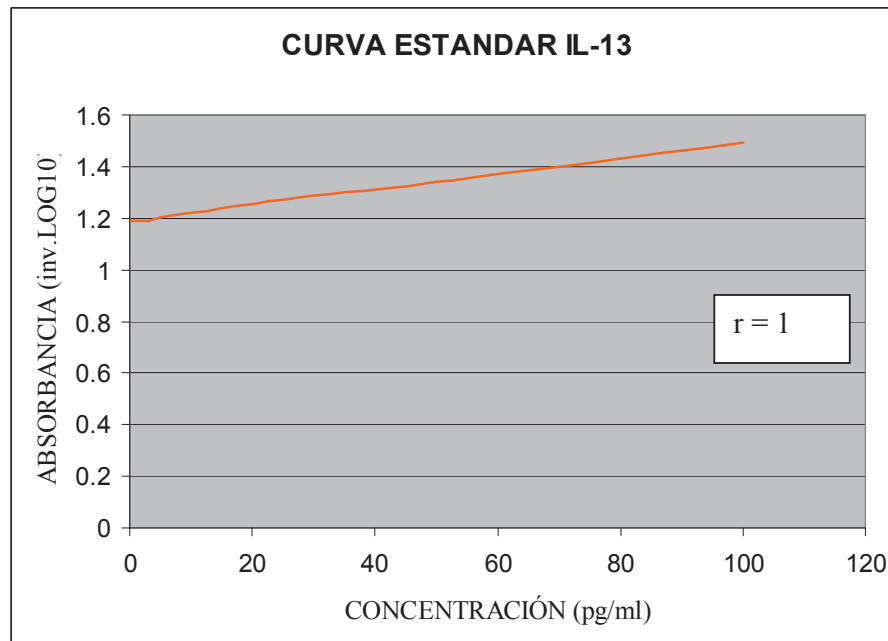


Fig. 15 Los puntos representan las concentraciones detectables de IL-13 expresadas en pg/mL según el inverso del logaritmo de la absorbancia.

Las determinaciones de IL-4, IL-5 e IL-13 se muestran en las tablas 12, 13 y 14 respectivamente antes (1ª) y después (2ª) de aplicarse el tratamiento. Entre los grupos ebastina 10mg y ebastina de 20mg existieron diferencias significativas en las concentraciones de IL-5 en suero y en el grupo tratado con loratadina disminuyó la concentración de IL-5 solo en lavados nasales con y sin esteroide. En los grupos tratados con ebastina se observó aumento de IL-5 en suero a los 30 días de tratamiento y disminución de IL-5 en lavado nasal en el mismo periodo y cuando se aplicó esteroide no hubo cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de IL-5 en suero pero sí en lavado nasal. En las concentraciones de IL-13 y de IL-4 no se observó diferencia significativa dentro de cada grupo de estudio ni entre ellos, ni en suero ni en lavado nasal cuando se usó el antihistamínico solo o cuando a este se añadió descongestionante o esteroide.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

Tabla 12. Concentraciones detectadas de IL-4 en suero y lavado nasal

GRUPO	CONCENTRACIÓN DE IL-4 (pg/ml)											
	SIN ESTEROIDE						CON ESTEROIDE					
	SUERO 1ª	SUERO 2ª	P	LN 1ª	LN 2ª	P	SUERO 1ª	SUERO 2ª	P	LN 1ª	LN 2ª	P
E20	10.04	10.02	0.488	10.04	10.03	0.506	10.03	10.06	0.481	10.04	10.03	0.506
E10	10.03	10.01	0.513	9.02	9.01	0.506	10.1	10.07	0.481	9.06	9.05	0.533
L10	10.03	10.02	0.506	10.03	10.03	0.5	10.11	10.06	0.533	10.04	10.03	0.506

*LN= lavado nasal, E20= ebastina 20mg, E10= ebastina 10mg, L10= loratadina 10mg

Tabla 13. Concentraciones detectadas de IL-5 en suero y lavado nasal

GRUPO	CONCENTRACIÓN DE IL-5 (pg/ml)											
	SIN ESTEROIDE						CON ESTEROIDE					
	SUERO 1ª	SUERO 2ª	P	LN 1ª	LN 2ª	P	SUERO 1ª	SUERO 2ª	P	LN 1ª	LN 2ª	P
E20	16.2	30.01	0.004	30.04	16.06	0.003	16.14	16.1	0.527	30.03	16.06	0.003
E10	16.15	30.02	0.02	30.02	16.12	0.003	30.21	30.12	0.5	30.02	16.1	0.003
L10	16.14	16.1	0.527	30.05	16.15	0.003	16.1	16.07	0.52	30.01	16.15	0.003

*LN= lavado nasal, E20= ebastina 20mg, E10= ebastina 10mg, L10= loratadina 10mg

Tabla 14. Concentraciones detectadas de IL-13 en suero y lavado nasal

GRUPO	CONCENTRACIÓN DE IL-13 (pg/ml)											
	SIN ESTEROIDE						CON ESTEROIDE					
	SUERO 1ª	SUERO 2ª	P	LN 1ª	LN 2ª	P	SUERO 1ª	SUERO 2ª	P	LN 1ª	LN 2ª	P
E20	1.05	1.02	0.52	1.06	1.02	0.527	1.04	1.01	0.52	1.08	1.04	0.527
E10	1.06	1.03	0.52	1.1	1.05	0.532	1.05	1.02	0.52	1.06	1.02	0.527
L10	1.06	1.04	0.513	1.07	1.03	0.527	1.07	1.05	0.513	1.09	1.06	0.519

*LN= lavado nasal, E20= ebastina 20mg, E10= ebastina 10mg, L10= loratadina 10mg

VIII. DISCUSIÓN

La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más frecuente en nuestro medio.⁶⁹, su tratamiento incluye medidas de control ambiental con medidas orientadas a disminuir el contacto con aeroalergenos, inmunoterapia (tratamiento desensibilizante) y fármacos (cromonas, antihistamínicos, inhibidores de receptores de leucotrienos y esteroides inhalados). El tratamiento actual de la RA requiere una estadificación de la enfermedad según la guía ARIA (intermitente, persistente, leve y moderada) y a cada una de las etapas de la enfermedad corresponde un tratamiento, el cual fue consensado en estas guías según las prácticas de la medicina basada en la evidencia.

Desde las formas leves de la enfermedad hasta las severas los antihistamínicos son los fármacos más importantes y más frecuentemente usados en el manejo de la rinitis alérgica; y la elección del antihistamínico adecuado es a menudo una decisión difícil de tomar por el médico tratante. Actualmente prevalecen las indicaciones de antihistamínicos de segunda generación, más cómodos de administrar en dosis únicas al día, con menos efectos secundarios sobre sistema nervioso como mareo y somnolencia y por tanto pueden administrarse con un perfil mayor de seguridad.

Recientemente se ha comercializado en México la ebastina que es un antihistamínico que produce una rápida y prolongada inhibición de los efectos de la histamina luego de su administración oral, es altamente selectivo sobre receptores H1 de histamina y libre de efectos adversos sobre SNC y de efectos anticolinérgicos.⁷⁰

Hasta ahora se han reportado pocos estudios sobre la eficacia y seguridad de ebastina usando dosis diferentes de este antihistamínico en pacientes con rinitis alérgica y tomando como control el antihistamínico mejor estudiado y más frecuentemente prescrito: la loratadina y no se ha referido su impacto en el uso posterior o concomitante de esteroides inhalados, lo que implicaría no solo mejor apego al tratamiento sino menor costo de este.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

No se han detectado fenómenos de saturación en la absorción, distribución y eliminación del producto. Se ha evidenciado que existe una linealidad cinética de acuerdo con los valores del área bajo la curva de concentración-tiempo a dosis entre 10 y 40 mg de ebastina, y que los valores de $T_{\text{máx}}$ no dependen de la dosis administrada, por lo que al comparar la dosis de ebastina 10 mg a 20 mg no se altera el perfil de seguridad. Storms WW y cols; realizaron un estudio en donde se observa que aumentando la dosis de ebastina persiste la eficacia y la seguridad.⁷¹

La mejoría clínica sostenida con ebastina y que aumenta al elevar la dosis de 10mg/día a 20mg/día manteniendo el perfil de seguridad, significa que cuando los síntomas de la rinitis alérgica son moderados o severos puede incrementarse con la dosis del fármaco sin aumentar la incidencia de efectos adversos, esto ha sido reportado por otros autores.⁷²

Los resultados para el grupo ebastina 20mg sugieren una mayor remisión en los síntomas de rinitis alérgica a los 15 días y a las 6 semanas de tratamiento, que los grupos de ebastina 10mg y loratadina 10mg; sin embargo al realizar la prueba U Mann Whithney se observa que no hay diferencia en cuanto a eficacia para ninguno de los tres grupos de estudio. En estudios similares se ha encontrado que ebastina de 20 mg es más eficaz que ebastina 10mg y loratadina 10mg en el manejo de pacientes con rinitis alérgica y que su efecto sobre la remisión de los síntomas más importantes de la enfermedad es más duradero que los obtenidos con loratadina.^{73, 74, 75, 76}

Al añadir un esteroide inhalado no se obtuvo un beneficio adicional en la reducción de los síntomas de rinitis alérgica en los grupos de estudio.

Los síntomas reportados en escala análoga (figuras 7, 8, 9, 10, 11 y 12) disminuyeron en la 2ª y 3ª visitas al médico en los pacientes tratados con los antihistamínicos (ebastina y loratadina en las dosis evaluadas). Investigadores como: Gehanno P. y cols; compararon la eficacia en el tratamiento con ebastina 10mg, ebastina, 20mg, o cetirizina 10mg, concluyeron que Ebastina (10mg), cetirizina (10mg), y ebastina (20mg) fueron igual de eficaces en la disminución de los síntomas de la rinitis alérgica estacional.⁷⁷

Por otro lado, la seguridad de Ebastina 10mg, loratadina 10mg, y ebastina 20mg fue similar al comparar los tres grupos de tratamiento, esto ya había sido referido por otros autores.^{75, 78, 83, 85} La seguridad en los grupos de estudio no se alteró con la adición de esteroides inhalados (1 mes) o descongestivos (15 días), esto puede estar en relación con el tiempo de administración de estos fármacos. Ebastina 20mg ha sido evaluado en más de 2.100 pacientes en estudios clínicos. Los acontecimientos adversos con una frecuencia superior al 1% y descritos en orden decreciente fueron somnolencia, sequedad de boca, cefalea, faringitis, rinitis y astenia. Ninguno de estos acontecimientos adversos tuvo una incidencia superior al 3,7%.⁷⁰

En este estudio solo un paciente de 12 años perteneciente al grupo de ebastina de 10mg tuvo la transaminasa glutámico piruvica muy alta cuando se hicieron las determinaciones a las 6 semanas. En este paciente se confirmó la infección por virus de Hepatitis A en la etapa final de tratamiento. Es por eso que la media del grupo de ebastina de 10 mg resultó más alta a las 6 semanas de tratamiento con el fármaco, el perfil de seguridad si se retirara este paciente de la última evaluación, la diferencia intergrupala desaparecería.

Otro aspecto por el que la TGP fue más alta en este grupo es que en cada grupo se estudio un pequeño número de casos y con un valor tan alto de TGP era de esperar una media en el grupo más alta respecto a los grupos loratadina (10mg) y ebastina de (20mg).

Respecto a la expresión de IL-5 en pacientes que no usaron esteroides, la concentración de interleucina aumento en suero de pacientes tratados con ebastina de 20mg y ebastina de 10mg, mientras que en los pacientes tratados con loratadina 10mg la concentración de esta interleucina se mantuvo. En cambio la concentración de IL-5 disminuyó en lavado nasal de pacientes tratados con solos o combinados con esteroide inhalado.

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

El hecho de encontrar una disminución de los niveles de IL-5 en lavado nasal esta de acuerdo con la mejoría de los síntomas de rinitis alérgica alcanzados luego de terminar el tratamiento. Se conoce que IL-5 es un mediador inflamatorio importante en la respuesta alérgica y sus niveles se han relacionado con el aumento de eosinófilos en sangre, bronquios y lavado nasal y con el empeoramiento de la condición alérgica la disminución de los niveles de IL-5 pudiera corresponderse con el tiempo de administración del esteroide nasal y del antihistamínico.

El hecho de encontrar disminución de IL-5 en pacientes tratados con ebastina 10mg y ebastina 20mg pudiera sugerir que parte de la citocina producida en los órganos blanco de la respuesta alérgica, se redistribuye y pasa de estos compartimentos de sangre periférica. Para aclarar esto es necesario realizar estudios que permitan evaluar el movimiento de estas moléculas desde su sitio de formación hasta los lugares donde ejercen su acción efectora, y evaluar en que condiciones llega a estos sitios y que propiedades conserva o adquiere, en este estudio a pesar de encontrarse más elevados los niveles de IL-5 en suero al final del tratamiento que al inicio, los pacientes mostraron una mejoría clínica significativa.

Los niveles de IL-13 fueron bajos en todos los grupos evaluados respecto a los niveles de IL-4 e IL-5 por lo que parece que este no es uno de los biomarcadores más importantes para evaluar la eficacia del tratamiento de la rinitis alérgica en el laboratorio.

Los niveles de IL-13 y de IL-4 no se modificaron ni en suero, ni en lavado nasal en ninguno de los grupos de estudio con antihistamínico solo o combinado. El haberse mantenido prácticamente constante la concentración de IL-13 e IL-4 en todas las condiciones estudiadas no permite relacionar estos marcadores ni con eficacia clínica ni con seguridad de los antihistamínicos evaluados.

IX. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en todo el análisis estadístico podemos concluir que los tratamientos con ebastina (20 mg/día), ebastina (10 mg/día) y loratadina (10 mg/día) fueron igual de eficaces en el tratamiento de rinitis alérgica persistente.

El tratamiento con ebastina (20 mg/día) y ebastina (10 mg/día) se asoció al aumento de IL-5 en suero.

Ebastina (20 mg/día), ebastina (10 mg/día) y loratadina (10 mg/día) disminuyeron los niveles de IL-5 en lavado nasal, la disminución de este marcador inflamatorio se asoció a mejoría de los síntomas en todos los grupos de estudio.

Al menos en las primeras semanas de tratamiento de pacientes con rinitis alérgica persistente no se requiere el uso de esteroides inhalados, la mejoría clínica que se asoció al ahorro de esteroides inhalados fue mayor en el grupo de ebastina (20 mg/día).

IL-4 e IL-13 no fueron marcadores útiles para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias con ebastina (20 mg/día), ebastina (10 mg/día) y loratadina (10 mg/día) ni en suero ni en lavado nasal.

Los tratamientos con ebastina (20 mg/día), ebastina (10 mg/día) y loratadina (10 mg/día) fueron igual de seguros en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica persistente.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Mullol J. Rinitis alérgica en el año 2000. Clasificación y tratamiento actualizado. Arch Bronconeumol 2000; 36:605-7.
2. Retana Reyes Alicia prevalectía acumulada de asma y rinitis alergica en niños de la ciudad de morelia, michoacán [Tesis] U.M.S.N.H 2004.
3. Hernández C. L. A., Hernández D. D., Matínez C. S. Alergenos frecuentes del valle de méxico en niños. Revista Alergia México XLVI,(1) Enero-Febrero 1999, 23-25.
4. Chambolla M. R., Paz M. D., Campos n. L. A. Et Al. Censo mexicano de actualización en rinitis alergica y su impacto en el asma. Revista Alergia México; 50 Suplemento 1, 2003.
5. Bronchial Asthma. Who Fact shet, No 206. (sitio en internet <http://www.who.int/inf-fs-em-fact206.html>)
6. Aguilla C. R., García R. R., De la Torre M. F. Et. Sensibilización a diferentes acaros en niños asmáticos atendidos en el hospital pediátrico docente de cerro 2001 Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, 11;(3) Sep-Dic 2002 83-87.
7. Baeza B. M.; Romero T. S., Graham Z. L., Albertos A. N. Incremento de la frecuencia de asma en niños escolares de Villahermosa Tabasco, México. Revista Alergia México 2003; L (6):208-213.
8. Cisneros P. V., Alvarado E. C. Prevalectía de rinitis alérgica en la ciudad de Durango, México. Revista Alergia México 2004; 51(2):49-53.
9. Paez B. YL, Del Río N. BE, Lerma O. L. Et Al. Comparación de 4 extractos alergénicos para el diagnostico de hipersensibilidad tipo 1 en niños con rinitis alergica en el him fg. Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, 10;(1) Enero-Abril 2002 16-20.
10. Vázquez N. L., Segura M. N. H. Del Rivero L., Et. Al. Criterios diagnosticos y tratamiento de la rinosinusitis crónica en servicios de medicina familiar, de otorrinolaringología y de alérgia. Revista Alérgia México 2001; XLVIII (6):163-167.

11. Vázquez N. F., Sánchez N. H. R. Instrumento diagnóstico para la rinitis alérgica *Revista Alérgica México* 2000; XLVII (4):128-133.
12. P. Stites, D., Terr A. I., Parslow T. G. *Inmunología básica y clínica novena Edición* 1998. ED. Manual Moderno
13. Vargas C. J. B., Espinosa M. S., Bolaños A. J. C., Et. Al. Pidotimod en infecciones respiratorias recurrentes en el niño con rinitis alérgica, asma o ambos padecimientos. *Revista Alérgica México* 2002; XLIX (2):27-32.
14. Tieney M. L., McPhee J. S., Papadakis A. Maxine. *Diagnóstico clínico y tratamiento*, 2003. 38ª edición. Manual Moderno.
15. Abul K. Abbas, MB, BS, Adreq H. Lichtman, MD, PhD, Jordan S. Pober, MD, PhD. *Inmunología celular y molecular*. Editorial McGraw Hill Interamericana, 4ª edición, 2002.
16. Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistaminas: a history of their discoveries. *Clin Exp Allergy* 29:1-11, 1999.
17. Reite OB. Comparative physiology of histamine. *Physiol. Rev.* 1972; 52:778-819.
18. Kandelwal J.K., Hoogh L.B. and Green J.P. Histamine and some of its metabolites in human body fluids. *Klin Wochenschr.* 1982; 60: 914-918
19. Lewis T. *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses*. London: Shaw & Sons, Ltd. 1927.
20. Ganellin CR, Chemistry and structure-activity relationships of drugs acting at histamine receptors. In *Pharmacology of histamine receptors*. Ed. Ganellin CR and Parsons ME, Bristol, London, and Boston Wrigth PSG 1982; pp10-102.
21. Illopoulos O, Proud D, Togias AG. Immunopharmacology of nasal allergic reactions. In *rhinitis*, 2nd ed. Providence, RI: Oceanside 1991; pp 27-37.
22. Metzger H. Receptor for IgE and Initiation of Allergic Reactions, *Allergy*, 2nd ed. Kaplan AP (Ed) Philadelphia: Saunders 1997; pp 92-98.

23. Levy, J. H., Kettlekamp, N., Goertz, P., Hermens, J., and Hirshman, C.A. Histamine release by vancomycin: a mechanism for hypotension in man. *Anesthesiology*, 1987, 67: 122-125.
24. Higashijima, T., Uzu, S., Nakajima, T., and Ross, E.M., Mastoparan, a peptide toxin from wasp venos, mimics receptors by activating GTP binding regulatory proteins. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263:6491-6494
25. Galli, S. J. New concepts about the mast cell. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328: 257-265
26. Schwartz, L: B. Mast cells: function and contents. *Curr. Opin. Immunol.*, 1994, 6: 91-97.
27. Ravetch, J. V., and Kinet, J. P. F receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, 9: 457-492.
28. Shirakawa, T., Li, S., Dubowitz, M., Dekker, J. W., Shaw, A. E., Faux, J. A., Ra, C., Cookson, W. O. C. M., and Hopkin, J. M. Association between atopy and variants of the b subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genet.*, 1994, 7:125-129.
29. Simons F. Antihistamines. In: Middleton (ed). *Allergy: Principles and practice*. USA: Mosby, 1998; 612-637.
30. Matsuda N, Jesmin S, Takahashi Y et al. Histamine H1 and H2 receptor gene and protein levels are differentially expressed in the hearts of rodents and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 (2): 786-795.
31. Gantz I, Munsert G, Tashiro T et al. Molecular cloning of the human histamine H2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178 (3): 1386-1392.
32. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ et al. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. *Mol Pharmacol* 1999; 55 (6): 1101-1107.
33. Coge F, Guenin SP, Rique H et al. Structure and expression of the human histamine H4-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284 (2): 301-309.

34. Abba I. Terr, Daniel P. Suites, Inmunología Básica y Clínica tr: Jorge Alberto Mérito Jane – 9a ed. México: Editorial El Manual Moderno 2000.
35. Luster AD. Chemokines-chemotactic molecules that mediate inflammation. New England Journal of Medicine 1998, 338:436-445.
36. Humbert, M, CJ Corrigan, P Kimmitt, SJ Till, AB Kay, SR Durham: Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 1413-8.
37. Garlisi CG. IL-5 inhibition as a therapy for allergic disease. Pulmonary Pharmacology & therapeutics 1999; 12:81.
38. Humbert, M, SR Durham, P kimmitt et al: Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and non-atopic subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:657-659.
39. Picado Valles C, Cadahia Garcia A, Cistero Bahima A, Cano Cantudo L, Sanz Amaro A, Zayas Sanza JM. Ebastine in perennial allergic rhinitis. Ann Allergy. 1991 Dec; 67(6):615-8.
40. Teran Ortiz L, Flores Sandoval G, Orea Solano M, Camarena A, Ebastine vs terfenadine in allergic rhinitis. Rev Alerg. 1993 Jul-Aug; 40(4):82-5.
41. Conde Hernandez J, Palma Aguilar JL, Delgado Romero J. Investigation on the efficacy and tolerance of azelastine (HCL) nasal spray versus ebastine tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. Allergol Immunopathol (Madr). 1995 Mar-Apr; 23(2):51-7.
42. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. Drugs. 1996 Feb; 51(2):260-77.
43. Benavente V, Eseverri JL, Botey J, Marin A. Ebastine : treatment of perennial rhinitis in the child. Allerg Immunol (Paris). 1996 Oct; 28(8):277-81.

44. Antepara I, Jauregui I, Basomba A, Cadahia A, Feo F, Garcia JJ, Gonzalo MA, Luna I, Rubio M, Vazquez M. Investigation of the efficacy and tolerability of azelastine nasal spray versus ebastine tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1998 Jan-Feb; 26(1):9-16.
45. Murriss-Espin M, Melac M, Charpentier JC, Didier A. Comparison of efficacy and safety of cetirizine and ebastine in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 May; 80(5):399-403.
46. Il'ina NI, Balabolkin II, Blokhin BM, Goriachkina LA, Kolganova NA, Pampura AN, Sidorenko IV. Ebastine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ter Arkh*. 1998; 70(9):79-81.
47. Cortés Borrego Pablo, López Pérez Gerardo, Sienna Monge Juan José Luis, González Díaz Sergio, Canseco Villarreal J, Dillman Arroyo C, Domínguez Henkel Rafael, Segovia Ayala C. Estudio comparativo de la eficacia y seguridad de epinastina versus loratadina en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica. *Alergia e Inmunol Pediatr* 1998; 7(3): 90-97.
48. Luria X. Comparative clinical studies with ebastine: efficacy and tolerability. *Drug Saf*. 1999; 21 Suppl 1:63-7; discussion 81-7.
49. Frank M. Graciano, M.D., Ph. D., Ellen B. Cook, B.S., y James L. Sthahl, Ph. D. Antihistaminicos y células epiteliales *Allergy and Asthma Proceedings*, 2000 Nov-Dec; 14(6):5-9.
50. Sienna MJL, López PG, Flores NA, Cortés BP et al. Estudio abierto, aleatorio, controlado, para evaluar la seguridad y eficacia clínica de epinastina 10 mg jarabe versus loratadina 10 mg jarabe, una vez al día, durante tres semanas, en pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad con diagnóstico de rinitis alérgica *Rev Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2000; 9 (3): 86-95.

51. Rohatagi S, Gillen M, Aubeneau M, Jan C, Pandit B, Jensen BK, Rhodes G. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of ebastine after single and repeated dosing in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar; 39(3):126-34.
52. Asaka H, Yoshida H, Baba K. Clinical efficacy of Ebastine under placebo-controlled outdoors clinical study on cedar pollinosis. *Arerugi.* 2002 Apr;51(4):357-63.
53. Repka-Ramirez, Susana; Naranch, Kristina; Park, Yong-Jin; Clauw, Daniel; Baraniuk, James N. Cytokines in Nasal Lavage Fluids from Acute Sinusitis, Allergic Rhinitis, and Chronic Fatigue Syndrome Subjects. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2002, May-June; 23(3):185-190.
54. Frank H Jr, Gillen M, Rohatagi SS, Lim J, George G; Ebastine Study Group. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine 20 mg once daily given with and without food in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;42(10):1097-104.
55. Guadano EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, Castillo JA, De Molina M, Valero A, Picado C; Rupatadine Study Group. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy.* 2004 Jul; 59(7):766-71.
56. Moinuddin R, deTineo M, Maleckar B, Naclerio RM, Barody FM. Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadine-montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Jan;92(1):73-9.
57. Saengpanich S, deTineo M, Naclerio RM, Barody FM. Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 May; 129(5):557-62.

58. Yang YH, Lin YT, Lu MY, Tsai MJ, Chiang BL. A double-blind, placebo-controlled, and randomized study of loratadine (Clarityne) syrup for the treatment of allergic rhinitis in children aged 3 to 12 years. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2001 Sep; 19(3):171-5.
59. Kosa L, Kovacs N, Halasz A, Zsigmond G. Effect of loratadine in children with allergic rhinitis. *Orv Hetil.* 2001 Aug 26; 142(34):1843-5.
60. Nunes C, Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000 Jan-Feb; 10(1):20-3.
61. Hurst M, Spencer CM. Ebastine: an update of its use in allergic disorders. *Drugs.* 2000 Apr; 59(4):981-1006.
62. Hernandez Colin D, Gonzalez Diaz SN, Rodriguez Medina R, Aguilar Angeles D, Gonzalez Gamez J, Becerril Angeles M, Orea Solano M, Dominguez Henkel R, Segovia Ayala C. Assessment of the clinical efficacy and safety of epinastine plus pseudoephedrine vs loratadine plus pseudoephedrine in perennial allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex.* 2004 Jan-Feb; 51(1):23-8.
63. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Feb;88(2):190-7.
64. Hyo S, Fujieda S, Kawada R, Kitazawa S, Takenaka H. The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Apr; 94(4):457-64.
65. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötvall J.: "Comparision of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis" *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:949-55.

66. Montano Velazquez BB, Jauregui-Renaud K, Banuelos Arias Adel C, Ayala JC, Martinez MD, Campillo Navarrete R, Rosalia IS, Salazar Mdel R, Serrano HA, Mondragon AO, Perez RL. Vitamin E effects on nasal symptoms and serum specific IgE levels in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Jan; 96(1):45-50.
67. Ciprandi G, Cirillo I, Klersy C, Vizzaccaro A, Tosca MA, Marseglia GL. Nasal airflow recovery after decongestion test is associated with bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb; 134(2):255-9.
68. Unal M, Eskandari G, Muslu N, Pata YS, Akbas Y. Serum leptin levels in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb; 134(2):331-3.
69. Rodríguez Orozco Alain, Perez Sanchez Adriana, Cruz Balandran Jorge. Et.al. Incremento de la incidencia acumulada de rinitis alérgica en adolescentes de la ciudad de Morelia, Michoacán y su relación con la satisfacción de necesidades vitales y afectivas. *Rev. Alergia Mex.* 2005; 52(4): 159-163
70. Almirall Prodesfarma, S. L. Bajo licencia de: ALMIRALL, S. A. de C. V. Distribuido por: Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V. Número de registro del medicamento: Reg. Núm. 412M93, S. S. A. IV. Clave de IPPA: IEAR-311186/RM2002.
71. Storms WW. Clinical studies of the efficacy and tolerability of ebastine 10 or 20 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the US. *Drugs.* 1996; 52 Suppl 1:20-5.
72. Mikael Benson, M.D., Inga-Lisa Strannegard, M.D., Ph. D., Göran Wennergren, M.D., y Orjan Strannegard, M.D., Ph. D. Incremento del receptor de IL-4 soluble (IL-4sR) y correlación positiva entre IL-4sR e IgE en los fluidos nasales de escolares con rinitis alérgica. *Allergy and Asthma Proceedings,* 2000 Sep-Oct; 14(5):18-25.

73. Bousquet J, Gaudano EM, Palma Carlos AG, Staudinger H. A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Multicentre Study Group. *Allergy*. 1999 Jun; 54(6):562-8.
74. Ratner P, Hampel F Jr, Van Bavel J, Howland W 3rd. Efficacy and safety of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Apr;133(4):371-9.
75. Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jun;105(6):1101-7.
76. Hampel F Jr, Howland W 3rd, Van Bavel J, Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004; 14(1):56-63.
77. Gehanno P, Bremard-Oury C, Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996 Jun; 76(6):507-12.

*Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina
10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente*

XI. ANEXOS

ENCUESTA SOBRE RINITIS

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

DIRECCIÓN: _____

TELÉFONO: _____ CIUDAD: _____

ESTADO: _____ FECHA: _____

SÍNTOMAS DE RINITIS

RINOSCOPIÍA

0= ausente, 1= leve, 2= moderado y 3= severo

	0	1	2	3
Rinorrea	_____	_____	_____	_____
Prurito nasal o faringeo	_____	_____	_____	_____
Estornudos	_____	_____	_____	_____
Obstrucción nasal	_____	_____	_____	_____
Lagrimeo	_____	_____	_____	_____
Despertares nocturnos	_____	_____	_____	_____
Descarga nasal	_____	_____	_____	_____

Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina 10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente

ENCUESTA SOBRE RINITIS

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

DIRECCIÓN: _____

TELÉFONO: _____ CIUDAD: _____

ESTADO: _____ FECHA: _____

**SÍNTOMAS DE RINITIS
(TERMINO PRIMERA FASE)**

RINOSCOPIA

(0= ausente, 1= leve, 2= moderado y 3= severo)

	0	1	2	3
Rinorrea	_____	_____	_____	_____
Prurito nasal o faringeo	_____	_____	_____	_____
Estornudos	_____	_____	_____	_____
Obstrucción nasal	_____	_____	_____	_____
Lagrimeo	_____	_____	_____	_____
Despertares nocturnos	_____	_____	_____	_____
Descarga nasal	_____	_____	_____	_____

POSIBLE EFECTO SECUNDARIO	0	1	2	3
FATIGA				
CEFALEA				
SOMNOLENCIA				
BOCA SECA				
NAUCEAS				
VOMITO				
GASTRITIS				
ERUPCIÓN CUTANEA				
ASTENIA				
DOLOR ABDOMINAL				
INSOMNIO				
OTROS ¿Cuáles?				

*Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina
10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente*

ENCUESTA SOBRE RINITIS

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

DIRECCIÓN: _____

TELÉFONO: _____ CIUDAD: _____

ESTADO: _____ FECHA: _____

**SÍNTOMAS DE RINITIS
(TERMINO SEGUNDA FASE)**

RINOSCOPIA

(0= ausente, 1= leve, 2= moderado y 3= severo)

	0	1	2	3
Rinorrea	_____	_____	_____	_____
Prurito nasal o faringeo	_____	_____	_____	_____
Estornudos	_____	_____	_____	_____
Obstrucción nasal	_____	_____	_____	_____
Lagrimo	_____	_____	_____	_____
Despertares nocturnos	_____	_____	_____	_____
Descarga nasal	_____	_____	_____	_____

POSIBLE EFECTO SECUNDARIO	0	1	2	3
FATIGA				
CEFALEA				
SOMNOLENCIA				
BOCA SECA				
NAUCEAS				
VOMITO				
GASTRITIS				
ERUPCIÓN CUTANEA				
ASTENIA				
DOLOR ABDOMINAL				
INSOMNIO				
OTROS ¿Cuáles?				

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: Eficacia y seguridad clínica de antihistamínicos en Rinitis Alérgica Persistente

Investigador Titular

Alain R Rodríguez Orozco Doctor en Ciencias, Especialista en Inmunología y Alergia

Investigadores Asociados

Sandra Huape Arreola Maestra en Ciencias en Farmacología Básica

Karla Liliana García Chávez Químico Farmacobiólogo estudiante de Maestría en Farmacología Básica

Antecedentes:

El estudio “Eficacia y seguridad clínica de antihistamínicos en Rinitis Alérgica Persistente” se hace con el objetivo de comparara varios tratamientos en alergias, y es para elegir la terapia que se me administrará en el futuro.

Procedimiento: Si consiento participar sucederá lo siguiente:

1. Responderé a preguntas sobre la historia médica en una entrevista con el medico especialista.
2. El estudio consta de dos fases; la primera de tres semanas de duración y la segunda de cinco semanas de duración.
3. Se extraerá sangre (5-10ml) aproximadamente del brazo con aguja, para estudios en sangre, en una ocasión y posteriormente, a las cinco semanas de la aplicación del tratamiento, el objetivo es comprobar la eficacia del tratamiento.
4. No deberé pagar nada por concepto de exámenes de laboratorio y atención médica.

Confidencialidad:

Los resultados de todas las pruebas se discutirán conmigo y se enviarán a mi médico tratante. Toda la información será confidencial y será usada solo para efectos de la investigación. Mi identidad será mantenida en la medida que la ley lo permita.

*Eficacia y seguridad clínica de Ebastina 20mg y Ebastina 10mg contra Loratadina
10mg solas o combinadas en pacientes con Rinitis Alérgica Persistente*

Derecho a rehusar o abandonar el estudio.

Mi participación en el estudio es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte o abandonarlo en cualquier momento, sin afectar mi atención médica futura.

Consentimiento.

Consiento a que mi hijo participe en este estudio, he tenido la oportunidad de leerlo.

Nombre del paciente: _____ Afiliación: _____

Nombre y firma de padre o tutor (en menores de 18 años): Recibí información por escrito: _____

Fecha: _____ Firma del médico _____

Testigo: _____

Testigo: _____

Nombre y firma del paciente: Recibí información por escrito _____

Fecha: _____ Firma del médico _____

Testigo: _____

Testigo: _____