



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

Dr. Juan José Luis Sienra Monge,* Dr. Gerardo López Pérez, Dr. Alejandro Flores Nuñez,***
Dr. Pablo Cortés Borrego,**** Dr. Francisco Javier Linares Zapien,***** Dra. Estela Ramírez
Sanmartín ,***** Dr. Rafael Domínguez Henkel;***** Dr. Juan José de la Fuente,*****
Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas,* Dra. Norma Isabel Reyes Ruiz,* Dra. Blanca del Río Navarro***

RESUMEN

Objetivo: Determinar la seguridad y eficacia de la epinastina 10 mg jarabe versus loratadina 10 mg jarabe, una vez al día durante tres semanas, en pacientes con rinitis alérgica de 6 a 12 años de edad. **Material y métodos:** Se diseñó un estudio multicéntrico, abierto, aleatorio, longitudinal, experimental. Los pacientes incluidos con rinitis alérgica se dividieron aleatoriamente en dos grupos. Despues de una semana de lavado, se les administró durante 3: epinastina (E) o loratadina (L), en jarabe 10 mg al día en dosis única. De acuerdo a la sintomatología, al ingreso de los pacientes se clasificó la gravedad de la rinitis en ausente, leve, moderada y grave. Las evaluaciones fueron cada semana y una semana después de terminado el estudio, en donde se les calificó su mejoría de acuerdo al investigador y la percepción del paciente y se registraron los eventos adversos. El análisis estadístico univariado empleó medidas de tendencia central y dispersión. El análisis bivariado empleó pruebas de Mantel-Hanzel, t pareada, McNemar y exacta de Fisher. **Resultados:** Fueron ingresados 81 pacientes, 44 masculinos, 37 femeninos, de 6.01 a 12.11 años de edad. No existió diferencia significativa en la calificación de la rinitis alérgica perenne por el investigador para el grupo E y para el grupo L ($p = 0.147$). La calificación por el paciente tampoco tuvo diferencia significativa entre ambos grupos. Durante las tres semanas del periodo de tratamiento la calificación global de signos por el investigador mostró diferencia estadística con respecto a la basal (E $p = 0.0001$ y L $p = 0.0001$ respectivamente), pero no por intergrupo ($p = 809$). La calificación global de síntomas por el paciente presentó un comportamiento similar. La eficacia evaluada por el investigador no tuvo diferencia estadística intergrupos ($p = 0.330$), la misma evaluación hecha por el paciente mostró el mismo

* Hospital Infantil de México.

** Instituto Nacional de Pediatría.

*** Hospital para el Niño Poblano, DIF Puebla.

**** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

***** DIF Toluca.

***** Hospital General Naucalpan.

***** Departamento Médico, Boehringer Ingelheim Promeco.

***** Boehringer Ingelheim Promeco.

comportamiento ($p = 0.358$). La seguridad no mostró diferencia significativa intergrupos ($p = 0.50$). Los eventos adversos totales fueron 25 en ambos grupos, calificados como leves. Los eventos adversos relacionados con medicamentos fueron 6. No existió diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.1797$).

Palabras clave: Antihistamínicos, rinitis alérgica, epinastina, loratadina.

ABSTRACT

Objective: To determine the security and effectiveness of the epinastine 10 mg syrup versus loratadine 10 mg syrup, once A day during three weeks, in patient with allergic rhinitis of 6 to 12 years of age. **Material and methods:** One study multicentric, open, aleatory, longitudinal, experimental was designed. To the patients included with allergic rhinitis they were divided aleatorily in two groups. After a week of laundry, they were administered during 3: epinastine (E) or loratadine (L), in syrup 10 mg a day in unique dose. According to the sintomatology, to the entrance of the patients the graveness of the rhinitis was classified in absent, light, moderate and severe. The evaluations were every week and one week after having finished the study where they were qualified their improvement according to the investigator and the patient's perception and they registered the adverse events. The analysis statistical employment measures of central tendency and dispersion and tests of Mantel-Hanzel, paired t, McNemar and exact of Fisher. **Results:** 81 patients were entered, 44 masculine, 37 feminine, of 6.01 to 12.11 years of age. Significant difference didn't exist in the qualification of the perennial allergic rhinitis for the investigator for the group E and for the group L ($p = 0.147$). The qualification for the patient neither had significant difference between both groups. During the three weeks of the period of treatment the global qualification of signs for the investigator showed statistical difference with regard to the basal one (E $p = 0.0001$ and L $p = 0.0001$ respectively), but not for intergroup ($p = 809$). The global qualification of symptoms for the patient presented a similar behavior. The effectiveness evaluated by the investigator didn't have difference statistical intergroups ($p = 0.330$), the same evaluation made by the patient showed the same behavior ($p = 0.358$). The security didn't show difference significant intergroups ($p = 0.50$). The events adverse totals were 25 in both groups, qualified as light. The adverse events related with medications were 6 significant difference didn't exist groups between both ($p = 0.1797$).

Key words: Antihistaminics, allergic rhinitis, epinastine, loratadine.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de origen alérgico son muy importantes, siendo la rinitis alérgica perenne (RAP) la más frecuente y con gran repercusión en la vida diaria, ya que es una de las primeras causas de ausentismo escolar y laboral. En los Estados Unidos de Norteamérica tiene una frecuencia del 20%.^{1,2}

La rinitis alérgica se define como la inflamación de la mucosa nasal secundaria a una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE que, ante la presencia de un alergeno, provoca la liberación de histamina, causando rinorrea, prurito nasal, estornudos, obstrucción nasal y frecuentemente conjuntivitis. Histopatológicamente se encuentra un incremento en el número de mastocitos, eosinófilos y niveles elevados de histamina y prostaglandinas en la mucosa nasal.^{3,4}

Para su tratamiento se ha ensayado con diversos tipos de fármacos antiinflamatorios de tipo esteroideo o cromonas, inmunoterapia para desensibilizar, y como sintomáticos, antihistamínicos.⁵⁻⁸ De estos últimos, los

llamados de primera generación poseen muchos efectos colaterales, sobre todo a nivel del sistema nervioso central (SNC) como somnolencia y disminución en la capacidad para desempeñar trabajos de precisión. Esto motivó que la investigación farmacológica buscara antihistamínicos que, con el mismo nivel de eficacia, tuvieran menores efectos sobre el SNC.^{8,9}

En este grupo de fármacos existen varias sales con propiedades similares, destacando la loratadina y la cetrizina, ya que su margen de seguridad y eficacia las hace ser muy confiables. En fechas recientes se han sintetizado nuevas sales, buscando mayor potencia y rapidez de acción, sobresaliendo entre ellas la epinastina, que es un antihistamínico de segunda generación con excelente actividad antihistamínica y antialérgica demostrada, tanto en estudios con animales como en humanos.¹⁰⁻¹² Ha probado ser más potente que ketotifeno, azelastina, terfenadina, astemizol y difenhidramina.

En nuestra experiencia¹⁹ encontramos una buena respuesta sin efectos adversos de consideración en pacientes mayores de 12 años.

Hasta la fecha, la loratadina, por su eficacia y seguridad es considerada por algunos como el estándar de oro para el manejo sintomático de la rinitis alérgica.²¹⁻²³

Existen diversos estudios que han demostrado la eficacia y la seguridad de la epinastina en el tratamiento agudo y crónico de patologías con base alérgica en adolescentes y adultos, sin embargo, la experiencia en pacientes pediátricos es muy escasa, aunque hay trabajos en niños mayores de 12 años, que reportan buenos resultados.^{17,19}

Dada la limitada experiencia con epinastina en niños de 6 a 12 años, se diseñó este estudio teniendo como objetivo comparar de manera controlada su eficacia y seguridad contra loratadina en niños con RAP en este grupo etario.

El estudio fue aceptado por los Comités de Ética e Investigación de las instituciones participantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, aleatorio, longitudinal, experimental, de 4 semanas de duración, con intervalos de evaluación semanal y una semana de lavado previo en pacientes pediátricos con edad de 6 a 12 años con diagnóstico de RAP.

Se formaron dos grupos con los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, después de un periodo de lavado (de por lo menos una semana), se les administró en forma aleatoria 10 mg de epinastina jarabe (E) o 10 mg de loratadina jarabe (L), una vez al día, por vía oral, durante un periodo de tratamiento de 3 semanas.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes ambulatorios, masculinos o femeninos, entre 6 y 12 años de edad, que tuvieran el diagnóstico de RAP, que dieran previamente su consentimiento en forma escrita al igual que sus padres o tutores legales, además que la intensidad de su rinitis fuera de un mínimo de 4 puntos en la escala clínica que se presenta en el *cuadro I*, que la duración de los síntomas fuese de por lo menos 6 meses en un año y que tuvieran pruebas cutáneas positivas a por lo menos un alergeno.

Cuadro I. Escala de síntomas de rinitis, evaluado por el investigador.

Síntoma	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Rinorrea	0	1	2	3
Purito nasal y faríngeo	0	1	2	3
Estornudo	0	1	2	3
Lagrimeo	0	1	2	3
Purito ocular	0	1	2	3

No se incluyeron aquellos pacientes incapaces de entender, aceptar o seguir las instrucciones del protocolo, menores de 6 años o mayores de 12, que tuvieran historia de reacciones adversas con antihistamínicos, que usaran calcioantagonistas, inmunoterapia, otros antihistamínicos o esteroides por lo menos un mes antes de iniciar el estudio, o bien, que tuvieran algún otro padecimiento que pudiese interferir con el buen desarrollo del estudio.

Así mismo, sus constantes de laboratorio deberían estar dentro de lo normal, como la presencia de alteraciones significativas en la citología hemática, química sanguínea, cuenta de plaquetas, pruebas de función hepática (leucocitos < 5,000 cel/mm³, trombocitopenia < 100,000/mm³, elevación de transaminasas ≥ dos veces del límite superior normal, creatinina ≥ 2 mg/dL, BUN > 25 mg/dL.

Se eliminaron a los pacientes en los cuales se incrementó la sintomatología, pero se consideraron para la evaluación final, como fracasos, así como aquellos que presentaron reacciones adversas y todos aquellos que no se apegaran al protocolo o no desearan continuar en el mismo.

Los pacientes tomaron los medicamentos en estudio una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día.

Se realizaron exámenes de laboratorio antes de iniciar el estudio y una vez concluido éste.

En cada visita a los pacientes se les determinó presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura axilar, además de la exploración física y nasal y la evaluación de los síntomas de acuerdo al *cuadro II*.

Se revisó en cada visita el registro diario de síntomas del paciente que comprende 5 incisos: descarga nasal, comezón en la nariz y/o garganta, estornudos, lagrimeo y comezón en los ojos (*Cuadro II*).

Se realizó citología de mucosa nasal de acuerdo a la técnica descrita por Jalowayski²⁴ con cucharilla (Rhino-probe, Apotex Sc., Arlington Texas, EUA). A cada pa-

Cuadro II. Escala de síntomas de rinitis, evaluado por el paciente.

Síntoma	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Descarga nasal	0	1	2	3
Comezón en nariz o garganta	0	1	2	3
Estornudo	0	1	2	3
Lagrimeo	0	1	2	3
Comezón en ojos	0	1	2	3

ciente previo a la aleatorización se le realizó un ECG de 12 derivaciones.

Una semana después de terminado el estudio se citó a los pacientes nuevamente y se realizó exploración física, y valoración global por el médico, así como la evaluación de eventos adversos.

A los pacientes que se retiraran prematuramente del estudio se les realizaría exploración física y nasal, calificación de síntomas, valoración global por el médico, ECG de 12 derivaciones, evaluaciones de laboratorio y determinaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca y evaluación de eventos adversos.

Análisis estadístico

Univariado, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a unidad de medición de cada variable. Frecuencias. Bivariado: prueba de Mantel-Hanzel prueba de t pareada, prueba de McNemar y prueba exacta de Fisher.

Se determinó el tamaño de la muestra con error alfa establecido en 0.05 y un poder de prueba al 90% para detectar una diferencia de al menos 15% en las modificaciones clínicas de rinitis y en la frecuencia de eventos adversos con base en una desviación estándar (DE) de 0.025 (una cola).

RESULTADOS

Ingresaron 81 pacientes, con una mediana para la edad de 8.08 años (rango 6.01 a 12.11 años); la distribución por sexo fue: masculino 44 pacientes (54.3%), y femenino 37 (45.7%). El resto de los datos demográficos se encuentra en el cuadro III.

Las características antropométricas generales, así como la tensión arterial y la frecuencia cardíaca se encuentran en el cuadro III y no hay diferencias significativas entre ambos grupos.

Cuadro III. Características demográficas.

Variables*	Epinastina		Loratadina	
	Media ± DE	Rango	Media ± DE	Rango
Peso	31.75 ± 8.74	20-61.5	32.76 ± 10.93	19.1-66
Talla	130.79 ± 10.25	110-150	131.05 ± 13.5	104-155
TA Sistólica	100.19 ± 9.20	85-120	100.38 ± 9.65	90-115
TA Diastólica	66.38 ± 7.66	50-95	66.15 ± 5.44	60-80
Frecuencia cardíaca	83.64 ± 12.25	60-112	89.44 ± 11.34	70-112
Edad	8.066 - 12.05	8.09		6.01-12.11
Distribución por sexo	Masculino 23 Femenino 19 21	Masculino 18 Femenino 18		

*No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La respuesta cutánea a los diferentes alergenos resultó positiva a ácaros en 61 pacientes (74.4%), pólenes 42 (51.2%), pelo y caspa de gato 14 (17.1%), hongos 13 (15.9%), pelo y caspa de perro 13 (15.9%). Los porcentajes pueden sumar más de 100% debido a que algunos pacientes presentaron más de una respuesta.

La calificación en la escala clínica de signos de RAP por el investigador fue: en el grupo epinastina (E) $\bar{x} = 8 \pm 2.90$ puntos (rango 4 a 15 puntos), y en el grupo loratadina (L) $\bar{x} = 8.64 \pm 2.69$ puntos (rango 4 a 14 puntos) $p = 0.147$.

Mientras que la calificación de los síntomas de rinitis por el paciente (o padres o tutores legales) fue: grupo E $\bar{x} = 7.36 \pm 2.35$ puntos (rango 4 a 14 puntos), y en el grupo L $\bar{x} = 7.44 \pm 2.25$ puntos (rango 4 a 12 puntos), sin diferencia estadística significativa entre grupos ($p = 0.888$).

La intensidad de la rinitis en el grupo E fue: leve en 3 pacientes (7.1%), moderada en 29 pacientes (69%), y grave en 10 pacientes (23.8%); en tanto que en el grupo L fue: leve: 1 paciente (2.6%), moderada: 27 pacientes (69.2%) y grave: 11 pacientes (28.2%), no se observaron diferencias estadísticas significativas intergrupos ($p = 0.205$).

Durante las tres semanas del periodo de tratamiento la calificación global de signos por el investigador se presenta en el cuadro IV y Figura 1, ambos grupos mostraron diferencia estadística significativa con respecto a la basal ($p = 0.0001$ y $p = 0.0001$ respectivamente), pero no intergrupo ($p = 0.809$).

La calificación global de síntomas por el paciente presentó un comportamiento similar (Cuadro V y Figura 2).

Un subanálisis de síntomas evaluados por el investigador mostró el siguiente comportamiento:

Calificación de signos por el investigador

En el cuadro VI se muestra el comportamiento de cada uno de los signos individuales de acuerdo a la calificación del investigador.

Cuadro IV. Evaluación global de signos de rinitis alérgica por el investigador.

	Epinastina (puntos)	Versus Basal	Loratadina (puntos)	Versus Basal	Intergrupo
Basal	$\bar{X} = 8 \pm 2.90$ Rango 4-15		$\bar{X} = 8.64 \pm 2.69$ Rango 4-14		$P = 0.147$
Semana 1	$\bar{X} = 5.19 \pm 2.75$ Rango 0-11	$P = 0.0001$	$\bar{X} = 5.38 \pm 3.23$ Rango 1-12	$P = 0.0001$	$P = 0.809$
Semana 2	$\bar{X} = 4.76 \pm 2.95$ Rango 0-12	$P = 0.0001$	$\bar{X} = 4.41 \pm 3.25$ Rango 1-11	$P = 0.0001$	$P = 0.358$
Semana 3	$\bar{X} = 3.51 \pm 2.62$ Rango 0-10	$P = 0.0001$	$\bar{X} = 3.45 \pm 3.02$ Rango 1-10	$P = 0.0001$	$P = 0.229$

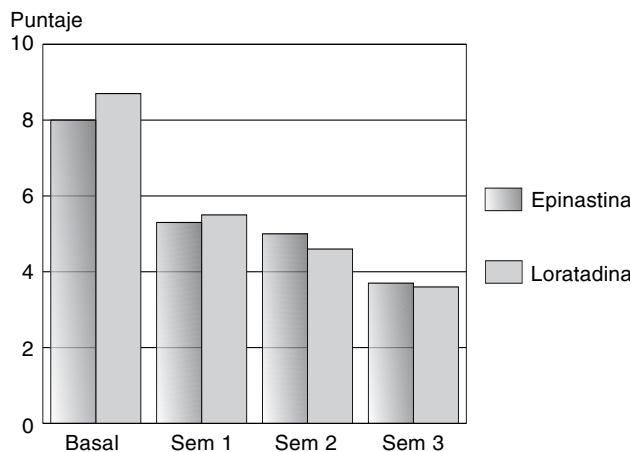


Figura 1. Calificación global de síntomas por el investigador.

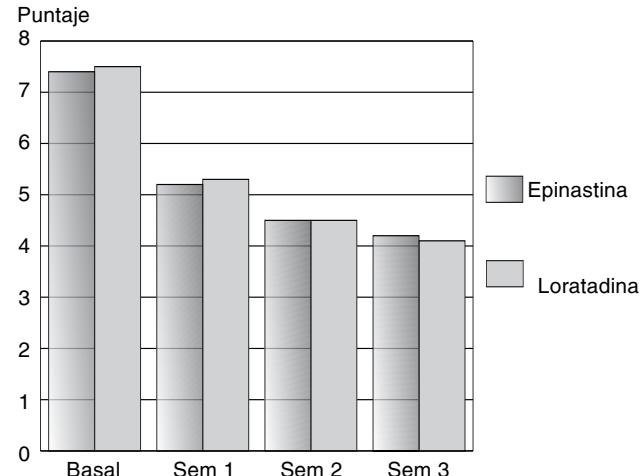


Figura 2. Calificación global de síntomas por el paciente.

Cuadro V. Evaluación global de síntomas de rinitis alérgica por el paciente.

	Epinastina (puntos)	Versus Basal	Loratadina (puntos)	Versus Basal	Intergrupo
Basal	$\bar{X} = 7.36 \pm 2.35$ Rango 4-14		$\bar{X} = 7.44 \pm 2.25$ Rango 4-12		$p = 0.888$
Semana 1	$\bar{X} = 5.10 \pm 3.16$ Rango 0-12	$P = 0.0001$	$\bar{X} = 5.18 \pm 3.11$ Rango 0-12	$P = 0.0001$	$P = 0.970$
Semana 2	$\bar{X} = 4.45 \pm 3.37$ Rango 0-11	$P = 0.0001$	$\bar{X} = 4.46 \pm 3.35$ Rango 0-12	$P = 0.0001$	$P = 0.822$
Semana 3	$\bar{X} = 4.09 \pm 3.13$ Rango 0-13	$P = 0.0001$	$\bar{X} = 4.05 \pm 3.59$ Rango 1.10	$P = 0.0001$	$P = 0.159$

Calificación de síntomas por el paciente

En el cuadro VII se muestra el comportamiento de cada uno de los síntomas de acuerdo a la calificación del paciente (padre o tutor).

Eficacia

La eficacia de los fármacos evaluada por el investigador en el grupo E fue muy buena en 22 pacientes, buena en 16 pacientes, y regular en 4 pacientes. En el grupo L

Cuadro VI. Subanálisis de la calificación de signos por el investigador.

	Basal	Semana 1	Semana 2	Semana 3	p Intergrupo
Rinorrea Epinastina	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.707 Rango 0-3 p = 0.1386	Mediana 1.5 Moda 2 Varianza 0.885 Rango 0-3 p = 0.0053	Mediana 1.5 Moda 2 Varianza 0.885 Rango 0-3 p = 0.008	Mediana 1.5 Moda 1 Varianza 1.008 Rango 0-3 p = 0.005	1 p = 0.9225 2 p = 0.3130 3 p = 0.1386
Rinorrea Loratadina	Mediana 2 Moda 3 Varianza 0.656 Rango 0-3 p = 0.1386	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.726 Rango 0-3 p = 0.004	Mediana 1 Moda 1 Varianza 1 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1 Moda 1 Varianza 1.008 Rango 0-3 p = 0.001	
Prurito nasal Epinastina	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.760 Rango 0-3 p = 0.0030	Mediana 2 Moda 2 Varianza 1.057 Rango 0-3 p = 0.0008	Mediana 1 Moda 2 Varianza 0.904 Rango 0-3 p = 0.0027	Mediana 1 Moda 1.5 Varianza 0.760 Rango 0-3 p = 0.001	1 p = 1.0 2 p = 0.1461 3 p = 0.4979
Prurito nasal Loratadina	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.737 Rango 0-3 p = 0.4979	Mediana 1 Moda 2 Varianza 0.955 Rango 0-3 p = 0.0008	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.710 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.737 Rango 0-3 p = 0.0001	
Estornudo Epinastina	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.742 Rango 0-3 p = 0.0008	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.843 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.897 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1.5 Moda 1 Varianza 0.742 Rango 0-3 p = 0.001	1 p = 0.5304 2 p = 0.3016
Estornudo Loratadina	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.474 Rango 0-3 p = 0.5832	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.904 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.843 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.474 Rango 0-3 p = 0.001	3 p = 0.5832
Lagrimeo Epinastina	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.646 Rango 0-3 p = 0.0018	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.495 Rango 0-2 p = 0.0018	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.325 Rango 0-2 p = 0.0021	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.646 Rango 0-2 p = 0.001	1 p = 0.1985 2 p = 0.2868
Lagrimeo Loratadina	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.839 Rango 0-3 p = 0.3638	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.493 Rango 0-2 p = 0.0691	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.325 Rango 0-2 p = 0.0179	Mediana 0.5 Moda 1 Varianza 0.643 Rango 0-2 p = 0.0195	3 p = 0.3638
Prurito ocular Epinastina	Mediana 1 Moda 0 Varianza 1.036 Rango 0-3 p = 0.0013	Mediana 0.5 Moda 0 Varianza 0.658 Rango 0-3 p = 0.0013	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.560 Rango 0-2 p = 0.0019	Mediana 1 Moda 0 Varianza 1.036 Rango 0-3 p = 0.002	1 p = 0.001 2 p = 0.8791
Prurito ocular Loratadina	Mediana 1 Moda 2 Varianza 0.945 Rango 0-3 p = 0.9436	Mediana 1 Moda 0 Varianza 1.009 Rango 0-3 p = 0.602	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.722 Rango 0-3 p = 0.0067	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.945 Rango 0-3 p = 0.009	3 p = 0.9426

Cuadro VII. Subanálisis de la calificación de signos por el paciente.

	Basal	Semana 1	Semana 2	Semana 3	p Intergrupo
Descarga nasal	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.897 Rango 0-3	Mediana 1.5 Moda 2 Varianza 0.836 Rango 0-3 p = 0.0355	Mediana 1.5 Moda 1 Varianza 0.743 Rango 0-3 p = 0.0138	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.897 Rango 0-2 p = 0.001	
Epinastina					1 p = 0.7775 2 p = 0.8774 3 p = 0.1068
Descarga nasal	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.677 Rango 0-3 p = 0.1068	Mediana 1.5 Moda 2 Varianza 0.834 Rango 0-3 p = 0.0009	Mediana 1.5 Moda 1 Varianza 0.884 Rango 0-3 p = 0.0003	Mediana 1.5 Moda 1 Varianza 0.667 Rango 0-2 p = 0.0001	
Loratadina					
Comezón en ojos	Mediana 2 Moda 2 Varianza 1.120 Rango 0-3	Mediana 1.5 Moda 2 Varianza 1.038 Rango 0-3 p = 0.0348	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.892 Rango 0-3 p = 0.0223	Mediana 1 Moda 0 Varianza 1.120 Rango 0-2 p = 0.01	
Epinastina					1 p = 0.8751 2 p = 0.5481 3 p = 0.0597
Comezón ojos	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.599 Rango 0-3 p = 0.0078	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.709 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.892 Rango 0-3 p = 0.0001	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.599 Rango 0-3 p = 0.001	
Loratadina					
Comezón Nariz/Garganta	Mediana 2 Moda 2 Varianza 1.168 Rango 0-3	Mediana 1 Moda 2 Varianza 0.637 Rango 0-3 p = 0.0382	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.888 Rango 0-3 p = 0.0061	Mediana 1 Moda 1 Varianza 1.168 Rango 0-3 p = 0.001	
Epinastina					1 p = 0.7655 2 p = 0.8217 3 p = 0.1461
Comezón Nariz/Garganta	Mediana 2 Moda 2 Varianza 0.599 Rango 0-3 p = 0.1461	Mediana 1 Moda 2 Varianza 1.155 Rango 0-3 p = 0.0023	Mediana 1 Moda 1 Varianza 1 Rango 0-3 p = 0.001	Mediana 1 Moda 1 Varianza 0.599 Rango 0-3 p = 0.001	
Loratadina					
Estornudos	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.618 Rango 0-2	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.374 Rango 0-2 p = 0.0184	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.355 Rango 0-2 p = 0.0262	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.618 Rango 0-2 p = 0.0258	
Epinastina					1 p = 0.0229 2 p = 0.02297 3 p = 0.218
Estornudos	Mediana 1 Moda 0 Varianza 0.945 Rango 0-3 p = 0.2180	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.762 Rango 0-3 p = 0.119	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.572 Rango 0-2 p = 0.0225	Mediana 0.5 Moda 0 Varianza 0.618 Rango 0-2 p = 0.015	
Loratadina					
Lagrimeo	Mediana 1 Moda 0 Varianza 1.215 Rango 0-3	Mediana 0.5 Moda 0 Varianza 0.783 Rango 0-3 p = 0.0094	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.544 Rango 0-2 p = 0.0014	Mediana 0.5 Moda 0 Varianza 1.82 Rango 0-2 p = 0.001	
Epinastina					1 p = 0.7413 2 p = 0.4279 3 p = 0.8110
Lagrimeo	Mediana 1 Moda 0 Varianza 1.182 Rango 0-3 p = 0.8110	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.993 Rango 0-3 p = 0.0199	Mediana 0 Moda 0 Varianza 0.866 Rango 0-3 p = 0.0117	Mediana 0.5 Moda 1 Varianza 1.182 Rango 0-3 p = 0.0417	
Loratadina					

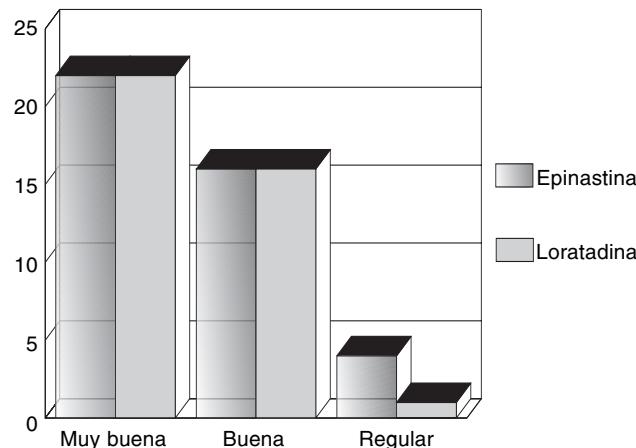


Figura 3. Valoración global de eficacia por el investigador.

muy buena en 22 pacientes, buena en 16 pacientes, y regular en un paciente. No se encontró diferencia estadística significativa intergrupos ($p = 0.330$) (Figura 3).

La misma evaluación de eficacia, pero por el paciente (padre o tutor) en el grupo E fue muy buena en 10 pacientes, buena en 21 pacientes, y regular en 11 pacientes. En el grupo L fue muy buena en 11 pacientes, buena en 22 pacientes, regular en 6 pacientes; sin diferencia estadísticamente significativa intergrupos ($p = 0.358$).

La gravedad de la rinitis al término del periodo de tratamiento fue calificada en el grupo E como leve en 11 pacientes, moderada en 23 pacientes, y grave en 8 pacientes con diferencia estadística en relación con la basal ($p = 0.049$). En el grupo L se calificó como leve en 14 pacientes, moderada en 19 pacientes, y grave en 6 pacientes, con diferencia estadística en relación con la basal ($p = 0.01$), pero tampoco se observó diferencia estadística significativa intergrupos ($p = 0.762$).

Seguridad

La seguridad se evaluó con la frecuencia y gravedad de los eventos reportados a la pregunta ¿Cómo se ha sentido usted desde la última visita? Además de una evaluación por el investigador, y el reporte de alteraciones de laboratorio y gabinete que se detectaron a lo largo del estudio.

Respecto a la tensión arterial y a la frecuencia cardíaca no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en ningún momento del estudio, tampoco respecto a la basal intragrupal.

Los exámenes de laboratorio, sólo presentaron las alteraciones referidas en eventos adversos, que corrieron para la semana de seguimiento posterior al término del tratamiento. El resto sin cambios con respecto a la basal.

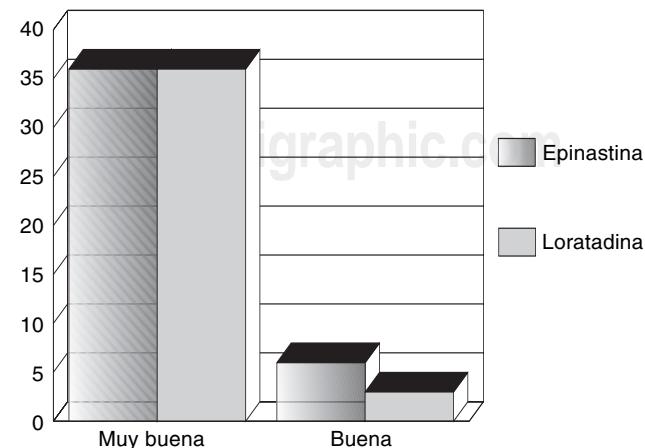


Figura 4. Evaluación global de seguridad por el investigador.

La seguridad evaluada por el investigador en el grupo E fue muy buena en 36 pacientes, y buena en 6 pacientes. En el grupo L fue muy buena en 36 pacientes, y buena en 3 pacientes. No se encontró diferencia estadística significativa ($p = 0.50$) (Figura 4).

Eventos adversos

Los eventos adversos totales (no relacionados al tratamiento) fueron 25 en ambos grupos, calificados como leves y que no ameritaron la suspensión del tratamiento ni el retiro del paciente del estudio, ni el uso de otros tratamientos.

Los eventos adversos relacionados al medicamento en estudio fueron 6 en total: en el grupo E tres pacientes (7.14%): en uno elevación de los niveles séricos de TGP

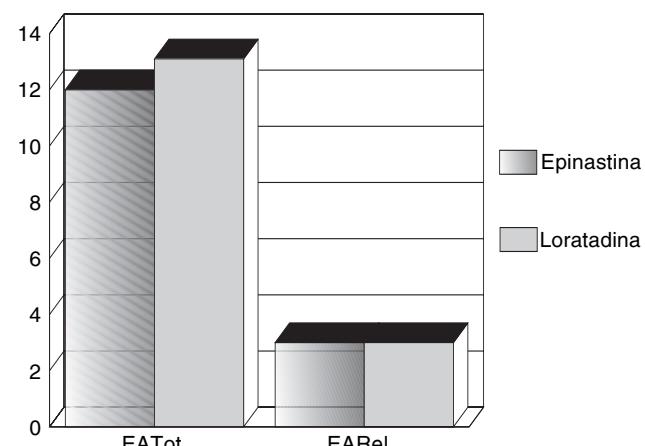


Figura 5. Eventos adversos.

y TGO (sin significancia clínica), y en dos, dolor abdominal, los cuales desaparecieron al término de la semana de seguimiento. En el grupo L tres pacientes (7.69%) presentaron eventos adversos: un paciente con elevación de los niveles séricos de TGO de 60 UI/L (sin significancia clínica), un paciente en el EGO presentó huellas de proteínas en una ocasión, y un paciente con incremento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (280 UI/L) (sin significancia clínica) los cuales desaparecieron al término de la semana de seguimiento. No existió diferencia estadística significativa ($p = 0.1797$) (*Figura 5*).

DISCUSIÓN

La rinitis alérgica perenne es la más frecuente de las enfermedades alérgicas, su tratamiento se basa generalmente en dos campos de intervención, el primero con base en medicamentos tópicos y preventivos y el segundo en el tratamiento de los síntomas con la utilización de medicamentos antihistamínicos.

De estos últimos, existen a la fecha dos generaciones bien aceptadas. Los de primera generación se caracterizan por la presencia de dosificaciones múltiples al día, asociadas a un gran número de efectos secundarios, entre los que se incluyen la somnolencia y el mareo, como los más importantes.

Los de segunda generación incluyen medicamentos con diversos grupos químicos que tienen en común causar de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central en general, y por lo tanto, no producen el mismo grado de somnolencia que los de primera generación.

Algunos medicamentos de esta segunda generación, previamente comercializados, destacan por su amplia y probada seguridad, ya que no producen somnolencia ni están asociados con importantes eventos secundarios, entre éstos se encuentra la loratadina, que ha sido considerada por algunos el estándar de oro para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne.

Sin embargo, también dentro de esta segunda generación de medicamentos, algunos de ellos, han sido asociados con efectos secundarios graves, como arritmias cardíacas potencialmente letales, que incluso han propiciado el retiro de ellos del mercado (terfenadina, astemizol).

Por lo anterior, han surgido nuevos medicamentos, como la epinastina, diseñada específicamente para el bloqueo selectivo de los receptores H1 de histamina, y con mínimos efectos secundarios equiparables a los que se reportan con placebo, además de estar indicada en una sola dosis al día.

Este nuevo antihistamínico, de segunda generación, se ha utilizado con todo éxito para el tratamiento de la RAP en adolescentes y adultos en forma de tabletas. Tiene un metabolismo que no ocupa el citocromo P450 lo cual le confiere mayor seguridad y eficacia.^{16,25,30-32}

Para este estudio se utilizó la forma de jarabe, que previamente no había sido utilizada en población pediátrica.

Por lo anterior se seleccionó a la loratadina para ser el medicamento comparativo, ya que cualquier medicamento que se asemeje a éste, debe ser considerado para el tratamiento de la RAP.

Se realizó un estudio clínico, que constituye el primer ensayo en el mundo, a dosis iguales, de epinastina y loratadina jarabe, en pacientes pediátricos con edades de 6 a 12 años.

Nuestros pacientes presentaron una mayor frecuencia de alergia a ácaros como se esperaba, lo cual corresponde a las características de la población estudiada y es similar a los reportado previamente.^{2,4}

Las características clínicas basales de nuestra muestra fueron similares, lo que permitió una comparación adecuada entre ambos grupos.

La calificación global en la escala clínica de signos de alergia por el investigador y por el paciente (padre o tutor), para cada grupo presentó un comportamiento similar, es decir, una diferencia estadística significativa con respecto a sus basales (intragrupo), pero no significativa estadísticamente intergrupo, para cada periodo de tratamiento.

El subanálisis de síntomas, si bien presentó, en general, el mismo comportamiento, ya que existió diferencia estadística significativa contra su basal en cada grupo de tratamiento, no así en la evaluación intergrupos. Con relación al prurito ocular, evaluado por el investigador y el paciente, la epinastina mostró tener un efecto más rápido estadísticamente significativo en la primera semana de tratamiento.

En cuanto a la seguridad, fue calificada de forma muy similar, no existió una calificación como regular, mala o muy mala en ninguno de los dos grupos de tratamiento, y tampoco existió ningún retiro del estudio por eventos adversos.

Lo anterior abre el panorama terapéutico a la epinastina, ya que aporta un medicamento nuevo, igual de eficaz y seguro que el "estándar de oro" para el tratamiento de la RAP en niños de 6 a 12 años de edad, pero con indicios de que tiene una mayor rapidez de acción que la loratadina, efecto muy buscado por el médico y el paciente para el alivio de la molesta sintomatología alérgica de este padecimiento.

En este estudio se utilizó la dosis de epinastina mínima recomendada, para realizar el estudio a dosis iguales que loratadina, sin embargo, la dosis en adultos de epinastina es 20 mg al día y la de loratadina 10 mg al día, hacemos notar que posiblemente con un incremento en la dosis o el uso de dosis ponderal de 0.4 mg por kg/día de epinastina pudieran resultar en más beneficios terapéuticos, lo que deberá probarse en futuros estudios clínicos con epinastina jarabe.

CONCLUSIONES

1. La epinastina jarabe 10 mg/5 mL es tan eficaz como la loratadina jarabe 10 mg/10 mL en el manejo de la rinitis alérgica perenne en el grupo de pacientes con edad de 6 a 12 años.

2. La epinastina tiene una rapidez de acción mayor que loratadina para el control de síntomas de rinitis alérgica perenne, sobre todo en el prurito ocular.

3. La epinastina jarabe 10 mg/5 mL es tan segura como la loratadina jarabe 10 mg/10 mL en el manejo de la rinitis alérgica perenne en el grupo de pacientes pediátricos con edad comprendida entre 6 a 12 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheehan C. *Clinical Immunology, Principles and Laboratory Diagnosis*. J.B. Lippincott Company 1990, 298-304.
2. Roitt I et al. Inmunología. 2^a ed., Salvat, 1991, 19.1-19.15
3. Parker C. *Clinical Immunology*. Saunders Company 1980, 1375-1431.
4. Warren BC, Pearlman DS. *Allergic Diseases from Infancy to Adulthood*, Second Edition, W.B. Saunders Company. Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 1988.
5. Vurman EF. Seasonal Allergic Rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71: 121-6.
6. Rijntjes E, Ghys I, Rihoux J-P. Astemizole and cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinitis-A comparative double blind multicenter study. *J Int Med Res* 1990; 18: 219-224.
7. Storms WW, Bodman SF, Nathan A. SCH434: A new antihistamine/decongestant for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1083-1090.
8. Adamus WS, Oldigs-Kerber J, Lohmann HF. Antihistamine Activity and Central Effects of WAL801CL in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33:381-85.
9. Corey JP. Advances in the pharmacotherapy of Allergic Rhinitis: second generation H₁-receptor antagonists. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 589-92.
10. Walther G. New Tetracyclic Guanidine Derivatives with H₁-Antihistaminic Properties. Chemistry of Epinastine. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1990; 40: 44046.
11. Tasaka K. Effect of Epinastine, A new Antiallergic Agent, on the Central Nervous System. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 1989; 38: 53-62.
12. O'hara N. General Pharmacology of Epinastine Hydrochloride (WAL801CL), an Antiallergic Agent. *Jpn Pharmacol Ther* 1992; 20: 63-90.
13. Epinastine Hydrochloride. *Drugs of the Future* 1987; 12: 1106-7.
14. Epinastine Hydrochloride. *Drugs of the Future* 1988; 12: 1090.
15. Epinastine Hydrochloride. *Drugs of the Future* 1990; 15: 1215-6.
16. Fuegner A. Pharmacology of the Antihistamine WAL801CL. Department of Pharmacology Boehringer Ingelheim KG 1983.
17. Okuda, M, Mogi G, Asakura K, Matsubara A, Baba K, Kiyomo J, Ishida T, Sakata J. Clinical evaluation of WAL801CL (epinastine) for perennial allergic rhinitis-Double blind controlled study using azelastine hydrochloride as a control drug. *Otorhinolaringology* 1992; 35 (Suppl 2): 61-79.
18. Schilling JC, Adamus WS, Kuthan H. Antihistaminic activity and side effect profile of epinastine and terfenadine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 493-497.
19. Cortés-Borrego P, López-Pérez G, Sienra-Monge JJL. Estudio comparativo de la eficacia y seguridad de epinastina versus loratadina en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 1998; 7; 90-97.
20. Taniguchi Y, Tarmura G, Sakai K, Honma M, Aizawa T. Effects of WAL801CL (epinastine) on allergen inhalation challenge and skin test sensitivity. By a double blind crossover method. *J Clin Ther Med* 1992; 8 (Suppl 1): 127-138.
21. Gambardella R. A comparison of the Efficacy of Azelastin nasal spray and Loratadine tablets in the treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *J It Med Res* 1993; 21: 268-75.
22. Carlsen KH. Loratadine and Terfenadine in Perennial Allergic Rhinitis. Treatment of non-responders to one drug with the other drug. *Allergy* 1993; 48: 431-6.
23. Roman JI, Dansig MR. Loratadine. A review of recent finding in pharmacology, pharmacokinetics, efficacy and safety with a look at its use in combination with pseudoephedrine. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 89-110.
24. Jalowayski AA, Zeiger RS. Examination of nasal and conjunctival specimens. In: Lawlor GJ and Fischer TJ: *Manual of allergy and immunology, diagnosis and therapy*, 2 ed. Boston, Little Brown and Co. 1986.
25. Takishima T, Miyamoto T, Shida T, Kishimoto S, Nagano H. Late phase II study of WAL801CL (epinastine) on adult bronchial asthma. Optimal dose finding study. *J Clin Ther Med* 1992; 8 (Suppl 1): 157-184.
26. Takishima T, Tamura G, Yamauchi K, Miyamoto T, Shida T. Clinical study of WAL801CL (epinastine) on adult bronchial asthma. Multicenter double blind controlled study vs ketotifen fumarate. *J Clin Ther Med* 1992; 8 (Suppl 1): 169-197.
27. Yoshida M, Ishibashi T, Hirose T, Aritomi T, Takihara H. Clinical study of WAL801CL (epinastine hydrochloride) on adult bronchial asthma in long-term treatment. *J Clin Ther Med* 1992; 8 (Suppl 1): 185-214.
28. Adamus WS, Oldigs-Kerber J, Lohmann H. Pharmacodynamics of the new H1-antagonist 3-amino-9, 13b-dihydro-1H-dibenzo (c, f) imidazol (1, 5-a) azepine hydrochloride in volunteers. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 569-572.
29. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in Adolescents with Allergic Rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 413-23.
30. Shelley J. Investigators Drug Brochure. Boehringer Ingelheim.
31. Fuegner A et al. Pharmacology of the Antihistamine WAL801CL. Department of Pharmacology Boehringer Ingelheim KG 1983.
32. Tasaka K et al. Antiallergic Effects of Epinastine: the elucidation of the mechanism. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 1990; 39: 365-73.