



Estudio abierto y prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación loratadina/pseudoefedrina en solución, en población pediátrica de 2 a 8 años con rinitis alérgica

Dr. Alberto Fregoso Ojeda*

RESUMEN

Se desarrolló un estudio abierto y prospectivo en población pediátrica de dos a ocho años de edad con diagnóstico de rinitis alérgica. Todos los pacientes recibieron la combinación de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución cada doce horas, durante siete días. Se incluyeron 60 pacientes a quienes se evaluó el día de su ingreso, a las 48 horas y a los siete días de tratamiento. Los parámetros clínicos estudiados fueron: Estornudos, rinorrea, lagrimeo, prurito conjuntival, congestión nasal, alteraciones vigilia sueño y ataque al estado general. También se evaluaron los posibles efectos adversos causados por el medicamento. El estudio clínico demostró que esta nueva formulación en solución de la combinación loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg es un medicamento eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica, con mínimos efectos colaterales.

Palabras clave: Loratadina/pseudoefedrina, rinitis alérgica.

ABSTRACT

An open and prospective study was developed in a 2-8 years old pediatric population diagnosed with allergic rhinitis. Every patient was given a 0.5 mg of loratadine/6.0 mg of pseudoephedrine combination in solution every 12 hours during 7 days. The clinical findings that were studied included: sneezing, conjunctival pruritus, nasal congestion, sleeping disorders, tearing, rhinorrea and general malaise. All the possible adverse reactions caused by the administration of this combination were also studied. The clinical study proved that this new combination of drug, 0.5 mg of loratadine/6.0 mg of pseudoephedrine, is successful in the treatment of allergic rhinitis with the presentation of minimal side effects.

Key words: Loratadine/pseudoephedrine, allergic rhinitis.

INTRODUCCIÓN

Esta formulación es la combinación de un antihistamílico no sedante de acción prolongada, la loratadina y un descongestionante nasal, la pseudoefedrina, en una nueva forma farmacéutica para la población pediátrica de 2 a 8 años. Otras presentaciones de loratadina con

pseudoefedrina, CLARITYNE D®, se encuentran desde hace varios años en el mercado para el manejo de una variedad de cuadros riníticos alérgicos y virales.

La solución pediátrica de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg, libre de alcohol y azúcar, está indicada para el alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica, incluyendo: congestión nasal, estornudos, rinorrea, lagrimeo y prurito conjuntival. Se recomienda cuando se desea tener el efecto antihistamínico de la loratadina y la acción descongestiva del sulfato de pseudoefedrina.

* Servicio de Pediatría. Hospital Escandón.

La seguridad y eficacia de cada uno de los componentes de esta formulación, loratadina y pseudoefedrina, han sido establecidos. Estudios realizados sobre toxicidad aguda con los componentes de loratadina y pseudoefedrina confirman el bajo potencial para toxicidad sistémica esperada para esta combinación.

La loratadina es un medicamento antihistamínico tricíclico potente, de acción prolongada, con actividad como antagonista selectivo de los receptores H₁ periféricos. Se absorbe por completo después de ser administrada por vía oral. La vida media de eliminación del plasma es de 9 horas. Sin embargo, su efecto antihistamínico persiste durante 24 horas. El inicio de acción es muy temprano estimándose en 30 minutos aproximadamente. Posteriormente es metabolizada extensamente en el hígado y excretada a través de orina y heces.

El sulfato de pseudoefedrina, uno de los alcaloides de la efedra, es un descongestionante nasal de efecto simpático-mimético, que se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal después de la administración por vía oral, alcanzando concentraciones pico en plasma entre 1 y 3 horas después de la administración. La pseudoefedrina se excreta primariamente sin cambios en la orina en 55 a 90% en 24 horas, sin embargo, una pequeña proporción se metaboliza en el hígado (menos del 1%) por N-demetilación. Su vida media plasmática se ha determinado en aproximadamente 6 horas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en el Hospital Escandón de la Ciudad de México; fue un estudio abierto y prospectivo de nueve meses de duración. Se incluyeron (60) pacientes con el diagnóstico de rinitis alérgica entre los dos y ocho años de edad, de manifestación estacional o perenne. Todos los pacientes recibieron la combinación de loratadina con pseudoefedrina en solución.

A los pacientes se les administró una dosis vía oral cada 12 horas durante siete días de la combinación loratadina 0.50 mg/mL/pseudoefedrina 0.60 mg/mL solución pediátrica, de acuerdo a un esquema ponderal (*Cuadro I*).

Basados en este esquema, la dosis recomendada es:

Niños de 2 a 5 años de edad: Media cucharadita (2.5 mL) dos veces al día.

Niños de 6 a 8 años de edad: Una cucharadita (5.0 mL) dos veces al día.

Dentro de la evolución clínica del padecimiento se consignó el tiempo de evolución del padecimiento, los signos clínicos de la rinitis alérgica, tales como: estornudos, rinorrea hialina, lagrimeo, prurito conjuntival, congestión nasal, alteración del ritmo vigilia-sueño y ataque al estado general; a cada parámetro se le asignó una escala de severidad que varió entre 0: ausente, 1: leve, 2: moderado y 3: severo.

Se realizaron dos revisiones consecutivas, una 48 horas después del inicio del tratamiento, en donde se preguntó acerca de la evolución del padecimiento basado en los signos clínicos y parámetros de severidad que se mencionaron anteriormente, realizándose lo mismo el séptimo día. En cada visita se consignó la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial.

También se consignó la evaluación global de la respuesta clínica en la que se calificó por parte del médico el cambio clínico en la severidad de la enfermedad comparando con los datos obtenidos en la medición basal. La escala de severidad que se utilizó fue: Sin lesiones (1): 100% mejoría de los signos, hasta exacerbación del cuadro (6). De la misma manera se cuestionó sobre los efectos adversos, consignándose el tipo de reacción, su severidad, su relación temporal con el tratamiento y su posible relación causal con el mismo. Por último, en la visita final la madre, padre o tutor emitió su evaluación de la respuesta al tratamiento, variando de excelente (1) a nula respuesta al tratamiento (4).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes; 29 con rinitis alérgica estacional y 31 con rinitis alérgica perenne, de los cuales 39 fueron hombres y 21 mujeres, con un rango de edad entre los 2 y 8 años, con un promedio de edad de cuatro años.

Cuadro I. Niños de 2 a 8 años de edad.

Rango de edad (años)	Peso corporal (kg)	Volumen cada 12 horas (mL)	Loratadina 12 horas (mg)	Loratadina 24 horas (mg)	Pseudoefedrina 12 horas (mg)	Pseudoefedrina 24 horas (mg)
2 a 5	12.5 a 18.5	2.5	1.25	2.5	15	30
6 a 8	18.6 a 26	5	2.5	5	30	60

Para determinar la evolución global de los síntomas y signos de la rinitis alérgica, cada uno de estos parámetros, fue calificado de manera analógica. El total de esta puntuación en la medición basal fue de 535 puntos, correspondiente al 100%. A las 48 horas del tratamiento, se observó una disminución de 41.5% correspondiente a 313 puntos y al día 7 del tratamiento la mejoría se incrementó a un 74.58%, que corresponde a 136 puntos.

En relación a los estornudos, en la valoración inicial el 10% (6) de los pacientes presentó estornudos en forma severa, el 45% (27) en forma moderada, el 43% (26) en forma leve y sólo 2% (1) no presentó estornudos. A las 48 horas del inicio del tratamiento ningún paciente presentó estornudos en forma severa, 23% (14) los presentó en forma moderada, 50% (30) en forma leve y 27% (16) no presentaron estornudos. Al final del tratamiento, un paciente presentó exacerbación del cuadro, con estornudos severos, sin embargo, sólo 5% de los pacientes (3) presentó estornudos moderados, 18% (11) estornudos leves y un 75% (45) de los pacientes finalizó el estudio sin estornudos. En las evaluaciones subsecuentes durante el segundo y el séptimo día de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*t* de Student) entre los intervalos de estudio (*Figura 1*).

Respecto a la rinorrea, en la valoración inicial todos los pacientes la presentaron; el 28% de los pacientes (17) presentaba rinorrea severa, el 48% (29) rinorrea moderada, y el 23% (14) rinorrea leve. A las 48 horas sólo 2% (1) de los pacientes presentó rinorrea severa, 30% (18) rinorrea moderada, 60% (36) rinorrea leve y 8% (5) de los pacientes cursó sin rinorrea. Al final del estudio se mantuvo la constante de 2% de los pacientes (1) para rinorrea severa, con disminución a un 7% (4) de pacientes con rinorrea moderada, 38% de los pacientes (23) con rinorrea leve, y más de la mitad de los pacientes 53% (32) finalizó el tratamiento sin rinorrea. Los resultados obtenidos fueron analizados mediante la prueba de *t* de Student, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre la medición basal y los días de tratamiento establecidos (*Figura 2*).

Todos los pacientes iniciaron el estudio con congestión nasal. De ellos, el 45% (27) la presentaban en forma severa, el 50% (30) en forma moderada y 5% (3) en forma leve. A las 48 horas, el 10% (6) de los pacientes evolucionó favorablemente sin presentar congestión nasal, 40% (24) la presentó en forma leve, el 38% (23) en forma moderada y sólo el 12% de los pacientes (7) en forma severa. El séptimo día en la valoración final, sólo 39% de los pacientes (2) permaneció con congestión nasal severa, el 12% (7) con congestión nasal moderada, el 45% (27) con congestión nasal leve y el 40% (24) sin congestión nasal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los días de tratamiento (*t* de Student) (*Figura 3*).

En relación al lagrimeo, al inicio del tratamiento 5% de los pacientes (3) cursaba con sintomatología severa, 10% (6) con moderada, 53% (32) con leve y 32% (19) sin lagrimeo. A las 48 horas, el 3% (2) presentó el lagrimeo en forma moderada, 38% (23) en forma leve y 58% (35) cursó sin lagrimeo. En la última valoración, al séptimo día del tratamiento, sólo el 2% de los pacientes (1) presentó lagrimeo moderado, 10% (6) presentó lagrimeo leve, y 88% (53) finalizó el estudio sin lagrimeo. En las evaluaciones obtenidas entre la medición basal y el segundo día de tratamiento se observó una diferencia estadísticamente significativa (*t* de Student *p* = 0.03) (*Figura 4*).

El prurito conjuntival se presentó en forma severa en un 5% de los pacientes (3) en la valoración inicial, en un 13% (8) en forma moderada, en un 47% (28) en forma leve y 35% de los pacientes (21) inició el estudio sin este síntoma. A las 48 horas, el prurito conjuntival en forma severa no se presentó en ningún paciente, disminuyó a moderado en un 2% de los pacientes (1), a leve en un 33% (20) y se incrementó a un 65% los pacientes (39), sin prurito conjuntival. Al final del estudio, sólo un 2% de los pacientes (1) presentó prurito conjuntival moderado, 13% (8) prurito conjuntival leve y un 85% (51) no lo presentó. Se observó una diferencia estadísticamente significativa (*t* de Student), entre la medición del segundo día y el tercer día de tratamiento *p* = 0.002 (*Figura 5*).

Las alteraciones vigilia/sueño en la valoración inicial se presentaron de forma moderada en un 22% (13) de los pacientes, leve en un 23% de los pacientes (14) y un 55% de los pacientes (33) no cursaba con alteraciones del ritmo circadiano. En la evaluación de las 48 horas se disminuyeron estas alteraciones, presentándose sólo en un 7% de los pacientes (4) en forma moderada, en 25% de los pacientes (15) en forma leve y en el 68% de los pacientes (41) no se presentó ninguna alteración. Al séptimo día del tratamiento un 85% de los pacientes presentó normalización del ritmo circadiano y sólo un 15% presentó alguna alteración, calificándose como leve en el 12% (7) y como moderada en el 3% (2). En las evaluaciones obtenidas, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la medición basal y el segundo día de tratamiento (*t* de Student) *p* = 0.010, de igual manera existieron diferencias significativas entre el segundo y el séptimo día de tratamiento *p* = 0.006 (*Figura 6*).

Otro de los síntomas evaluados fue el ataque al estado general. En la valoración inicial se presentó de forma severa sólo en un 2% de los pacientes (1), en un 13% (8) de forma moderada, 18% (11) en forma leve y en 67% de los pacientes (40) no se presentó ataque al estado general. A las 48 horas, el 78% de los pacientes (47) cursaba sin ataque de estado general, el 18% (11) lo presentaba en forma moderada y 3% (2) en forma leve. En la valoración final, el 93% de los pacientes (56) culminaron sin ataque al estado general, y sólo 3% de

los pacientes (2) lo presentaron en forma leve (1) y moderada (1). En las evaluaciones obtenidas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la medición basal y el segundo día de tratamiento (*t* de Student) $p = 0.010$, de la misma forma ocurrió entre el segundo y el séptimo día de tratamiento $p = 0.049$ (*Figura 7*).

Al analizar la evolución de los síntomas y signos de los pacientes, existió una disminución significativa de los porcentajes del grado de severidad registrados en las valoraciones inicial y final, ya que de forma global, al inicio del tratamiento el 73% de los pacientes presentaba sintomatología clasificada como leve 30% (18), moderada 29% (17.2) y severa 14% (8.1) y al final del tratamiento, sólo el 26% de los pacientes (15) persistían sintomáticos en comparación con el 74% (45) que estaban asintomáticos.

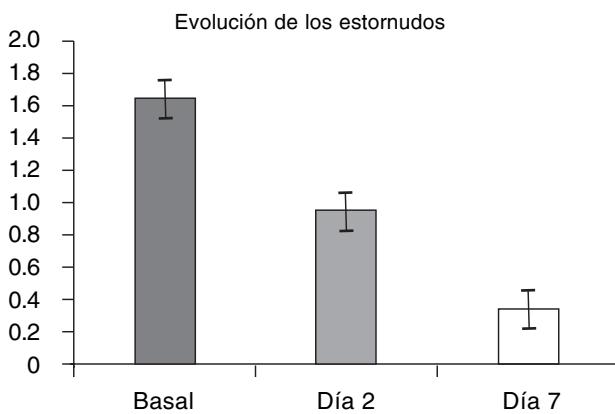


Figura 1. Gráfica que representa las calificaciones obtenidas estadísticamente significativas, con el tratamiento de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución.

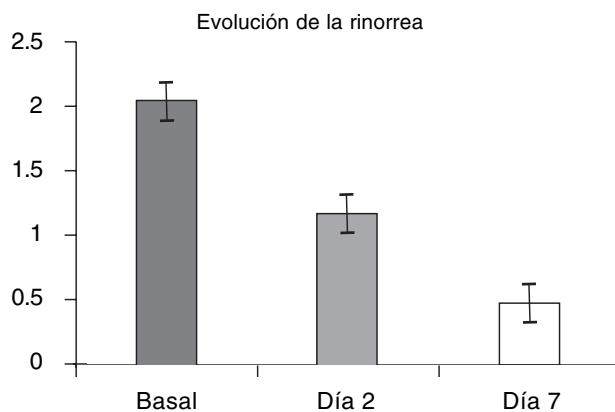


Figura 2. Esta gráfica señala que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas, en relación al signo de rinorrea, con el tratamiento de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución.

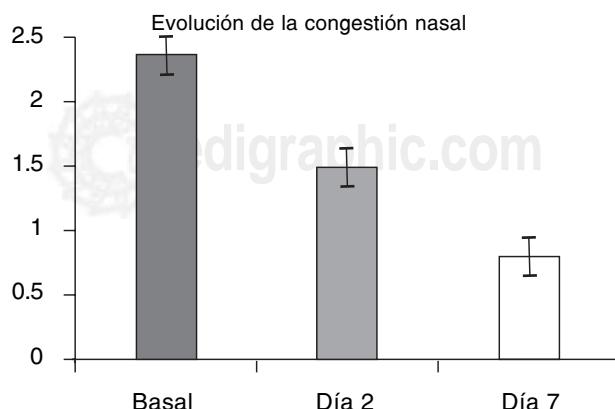


Figura 3. En esta gráfica se muestra que no se encontraron diferencias significativas, en relación a la congestión nasal, con el tratamiento de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución, en relación con los distintos tiempos de observación.

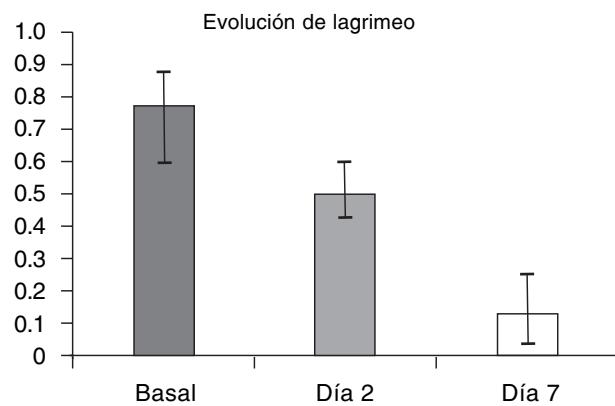


Figura 4. Las evaluaciones del signo de lagrimeo a diferentes tiempos de observación, mostraron una disminución estadísticamente significativa durante el segundo día del tratamiento con loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg ($p = 0.003$). Los datos obtenidos fueron evaluados de acuerdo a la prueba de *t* de Student.

Por último, se evaluó la respuesta clínica obtenida con la combinación loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución, desde la perspectiva de los padres/tutores, asignándose calificaciones subjetivas como: excelente, bueno y pobre. El porcentaje de pacientes calificado en el parámetro de excelente fue de 50% (30), para el parámetro de bueno fue de 45% (27) y sólo un 5% (3) correspondió al parámetro de pobre respuesta.

En el transcurso del tratamiento, el 8.3% (5) del total de los pacientes cursó con tos productiva, pero sólo uno de ellos ameritó tratamiento con un derivado de la teofilina, para controlar los accesos tusígenos.

Entre los efectos adversos, todos de carácter leve causados por la combinación de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución fueron: somnolencia en el 5% (3) de los pacientes, insomnio 3.3% (2) e hipotermia en el 3.3% (2). Sólo un paciente presentó exacerbación del cuadro al final del tratamiento, ameritando manejo sintomático y antibioticoterapia para controlarlo, sin ser necesario su retiro del estudio. En relación a los signos vitales consignados, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial no se presentó variabilidad significativa.

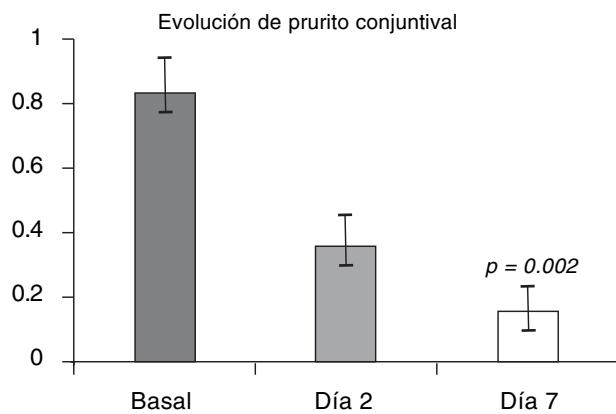


Figura 5. Gráfica que representa las calificaciones obtenidas en relación al prurito conjuntival. Se observó una disminución estadísticamente significativa, durante el séptimo día de tratamiento con loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg ($p = 0.002$). Los datos obtenidos fueron evaluados de acuerdo a la prueba de t de Student.

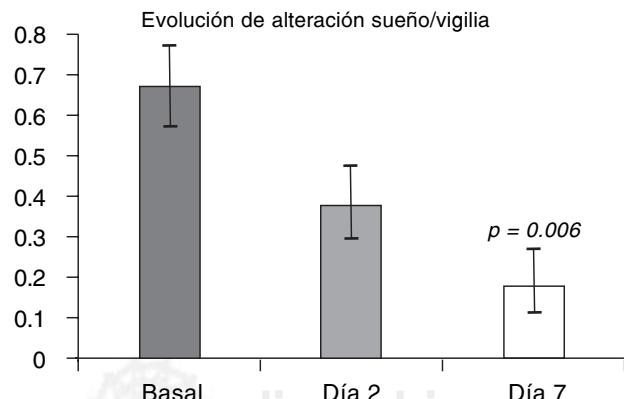


Figura 6. Esta gráfica muestra la evaluación de la alteración sueño/vigilia, como se aprecia el tratamiento con la combinación de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg, mostró una reducción estadísticamente significativa ($p = 0.006$) en el séptimo día de tratamiento.

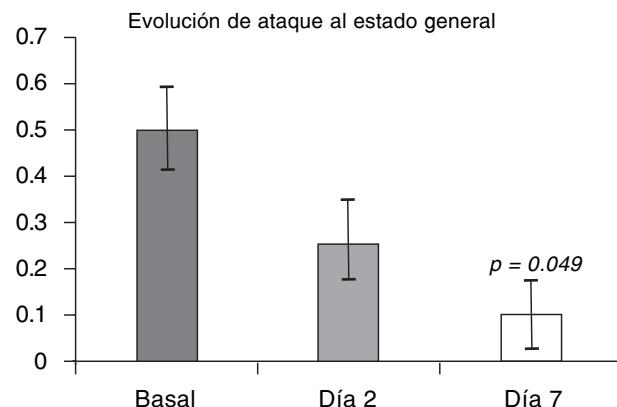


Figura 7. Gráfica que representa las evaluaciones obtenidas en relación al malestar general, y en la cual se muestra una disminución estadísticamente significativa ($p = 0.049$) de la combinación de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución, durante el séptimo día del tratamiento.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio clínico demuestran que esta nueva presentación en solución, de la combinación loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg administrada cada 12 horas, es una nueva alternativa terapéutica para niños de 2 a 8 años con rinitis alérgica, siendo capaz de controlar la sintomatología en forma adecuada y además ofreciendo un amplio margen de seguridad.

Al analizar los resultados obtenidos en relación a la evolución de estornudos y rinorrea, observamos que aquellos pacientes, en los cuales estos signos fueron clasificados como leves desde la medición basal, presentaron una disminución porcentual de su sintomatología tanto a las 48 horas, como hasta el día siete del tratamiento, en comparación con los pacientes que a su ingreso al estudio su sintomatología había sido clasificada como moderada a severa. Con respecto a la congestión nasal, en los pacientes clasificados como congestión nasal moderada desde su ingreso, se aprecia también una disminución porcentual significativa en relación a los pacientes que ingresaron con la clasificación de congestión nasal severa.

En relación a los signos oculares como fueron: prurito conjuntival y lagrimeo, la combinación loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg en solución pediátrica, proporcionó una evidente mejoría a las 48 horas y hasta el final del tratamiento, en los pacientes clasificados como leve y moderado desde su ingreso, no obstante en aquellos pacientes calificados como severo, para el parámetro de lagrimeo existió un incremento de su sintomatología al séptimo día de su tratamiento.

Estos resultados sugieren que los pacientes, diagnosticados con rinitis alérgica, de manera temprana y

que su sintomatología tanto nasal como ocular sea calificada de leve, tendrán un mejor pronóstico de la enfermedad, al proporcionarles como nueva alternativa terapéutica la combinación en solución de loratadina 0.5 mg/pseudoefedrina 6.0 mg, evitando así las complicaciones que forman parte de la historia natural de esta enfermedad y mejorando su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Fadden, Gungor A, Ng B, Mamikoglu B, Moinuddin R, Co-rey J. Loratadine/pseudoephedrine for nasal symptoms in seasonal allergic rhinitis. A double-blind, placebo-controlled study. *Ear Throat J* 2000; 79: 254-67.
2. Corren J, Harris A, Aaronson D, Beaucher W et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 781-8.
3. Nolen T. Sedative effects of antihistamines: Safety, performance, learning, and quality of life. *Clin Ther* 1997; 19: 39-55.
4. Bedard PM, Del Carpio J, Drouin MA et al. Onset of action of loratadine and placebo and other efficacy variables in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1992; 14: 268-275.
5. Rachelefsky G. Pharmacologic management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S367-9.
6. Querino L. *Loratadine. Drugdex Drug Evaluations 2000.*
7. Trejo Tapia D, Ulloa S. Loratadina-pseudoefedrina: hacia un mejor control sintomático de la rinitis alérgica. *Invest Méd Int* 1993; 20: 76-79.
8. Sánchez M, Trejo Tapia D. Eficacia y seguridad de la loratadina más pseudoefedrina, solución pediátrica, en niños con rinitis alérgica. *Invest Méd Int* 1993; 20: 92-97.
9. Dávila Velázquez J, Sánchez García M. Evaluación terapéutica de un antihistamínico asociado a pseudoefedrina en niños con rinitis alérgica perenne. *Invest Méd Int* 1993; 20: 85-91.
10. González Gámez J, García Reyes G, Ramírez M, Santoyo S, Sánchez García M. Estudio comparativo sobre eficacia y seguridad de dos antihistamínicos de nueva generación asociados a pseudoefedrina en niños con rinitis alérgica. *Invest Méd Int* 1993; 20: 80-84.

Dirección para correspondencia:
Dr. Alberto Fregoso Ojeda
Hospital Escandón
Servicio de Pediatría
Gaviota No. 27, Tacubaya
Ciudad de México
Tel. (5)516 8510