



## Efectos de diez días de tratamiento con la combinación loratadina/ambroxol en solución, sobre las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos, en niños de 6 a 12 años.

Dr. Alberto Fregoso Ojeda,\* Dra. Socorro Orozco Martínez\*\*

### RESUMEN

Este estudio clínico fue diseñado para determinar la eficacia y seguridad de una nueva combinación loratadina 1.0 mg/mL/ambroxol 6 mg/mL en solución pediátrica, tomada dos veces al día (cada 12 horas), comparada contra sus propios componentes por separado, loratadina y ambroxol, durante diez días. Este estudio se realizó en el servicio de pediatría del Hospital Escandón, en México, D.F. Fue un estudio doble ciego, aleatorio, prospectivo y comparativo, de 6 meses de duración, en el que se incluyeron 123 pacientes pediátricos, con edades entre los 6 y 12 años, que presentaban un cuadro de rinitis alérgica asociada a tos. Se evaluó la evolución clínica de los siguientes parámetros para determinar la eficacia de cada tratamiento: Estornudos, rinorrea, lagrimeo, prurito nasal, tos y su predominio en el día o la noche, descarga retrorrenal, congestión nasal y total de signos clínicos. De igual forma, el investigador y los pacientes evaluaron la respuesta clínica al tratamiento. Los resultados demuestran que la combinación loratadina/ambroxol fue más efectiva en todos los parámetros evaluados, en comparación con cada uno de sus componentes y, que se expresan en forma progresivamente más notoria entre el quinto y décimo días de tratamiento, lo que confirma que la loratadina tiene, además de sus efectos inmediatos sobre receptores  $H_1$ , efectos antiinflamatorios que parecen aumentar durante los diez días de tratamiento, por lo que se propone que los tratamientos para los periodos de agudización de la rinitis alérgica tengan una duración de diez o más días.

**Palabras clave:** Loratadina/ambroxol, rinitis alérgica, tos.

### ABSTRACT

*This clinical study was designed to determine the efficacy and safety of a new combination loratadine 1.0 mg/mL/ambroxol 6.0 mg/mL in pediatric solution, taken twice a day (every 12 hours), in comparison with its own separated components, loratadine and ambroxol, during ten days. This study was developed in the pediatric service of the Hospital Escandón in Mexico City. It was done as a double blind, randomized, prospective and comparative study, over 6 months, with an inclusion of 123 pediatric patients between 6 to 12 years of age, who had allergic rhinitis associated with cough. To determine the efficacy of each treatment, it was evaluated the clinical evolution of the following parameters: Sneezes, rhinorrhea, lacrimation, nasal pruritus, cough and its predominance during day or night, retrorrenal discharge, nasal congestion and total clinical signs. Additionally, the investigator and all patients made an evaluation of the clinical response. The results demonstrated that the combination loratadine/ambroxol was more effective in all clinical parameters in comparison with its own separated components, and they were expressed in a notorious and progressive way between the fifth and tenth day of treatment, confirming that loratadine, besides of its immediate effect on  $H_1$  receptors, has antiinflammatory effects that progress during the ten days, reason to propose that treatments indicated for acute episode of allergic rhinitis should have a duration of ten or more days.*

**Key words:** Loratadine/ambroxol, allergic rhinitis, cough.

\* Servicio de Pediatría. Hospital Escandón.

\*\* Médico Adscrito al Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría.



## INTRODUCCIÓN

Esta formulación es la combinación de un antihistamínico no sedante de acción prolongada, la loratadina y un expectorante mucolítico, el ambroxol, en una nueva forma farmacéutica para población pediátrica de 6 a 12 años.

La combinación entre loratadina y ambroxol está indicada para el tratamiento de aquellos pacientes que muestran condiciones broncopulmonares de origen alérgico, asociadas a tos, en las cuales se incrementan la viscosidad y adherencia mucosa, dificultando la permeabilidad de las vías aéreas. Por lo que las principales indicaciones en donde coexisten estas circunstancias, son: Rinitis alérgica asociada a tos, bronquitis aguda ó crónica, tos espasmódica; asma, bronquiectasias, sinusitis, neumonía, bronconeumonía, atelectasias por obstrucción mucosa, traqueotomía y también está indicado como agente profiláctico pre y posquirúrgico, especialmente en los ancianos.

Se ha establecido la seguridad y eficacia de cada componente de la combinación de loratadina y ambroxol. La loratadina, el componente antihistamínico ha sido completamente evaluado en extensos programas clínicos y preclínicos. El ambroxol es un agente mucolítico, metabolito de la bromhexina. Los estudios de toxicidad aguda realizados con los componentes loratadina y ambroxol, confirmaron el bajo potencial para la toxicidad sistémica que se esperaba de esta combinación.

La loratadina es un medicamento antihistamínico tricíclico potente, con actividad como antagonista selectivo de los receptores  $H_1$  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, debido probablemente a la generación del metabolito activo descarboxietoxiloratadina. El inicio de acción es muy temprano, estimándose aproximadamente en 30 minutos. Posteriormente es metabolizada extensamente en el hígado y excretada a través de orina y heces.

El ambroxol es un metabolito de la bromhexina, identificado químicamente como clorhidrato trans-4[2-amino-3,5-dibromobenzilo, amino] de ciclohexano, que ha sido ampliamente utilizado durante más de dos décadas como agente expectorante o estimulante del factor surfactante pulmonar. Después de la administración oral, la velocidad de absorción es rápida y completa. La vida media de eliminación se ha estimado en 20-25 horas en el hombre, siendo excretado casi completamente en la orina. Se ha encontrado que las vías de biotransformación son similares en todas las especies estudiadas. El ambroxol es metabolizado predominantemente por medio de la conjugación con el ácido glucurónico y en menor extensión por reacciones que conducen al ácido dibromoantranílico. El ambroxol tiene una amplia distribución, cruza la barrera

placentaria, y se han detectado concentraciones en el feto 15 minutos después de la administración, con una concentración que triplica los niveles del plasma materno. Se ha detectado acumulación en el hígado y los pulmones, con valores máximos a los 90 minutos después de su administración.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio que se realizó en el servicio de pediatría del Hospital Escandón, ubicado en México, D.F. Fue doble ciego, aleatorio, prospectivo y comparativo, de 6 meses de duración, en el que se incluyeron 123 pacientes pediátricos, con edades entre los 6 y 12 años, que presentaban un cuadro de rinitis alérgica asociada a tos.

Se diseñó para determinar la eficacia y seguridad de la combinación loratadina/ambroxol solución pediátrica, tomada dos veces al día (cada 12 horas), comparada contra sus propios componentes por separado, loratadina y ambroxol, durante diez días. Los criterios de seguridad que se tomaron en consideración en este estudio, fueron la incidencia de eventos adversos y la falla del tratamiento.

El diagnóstico de rinitis alérgica se hizo con base en la presencia de congestión nasal, rinorrea hialina, estornudos, lagrimeo, prurito conjuntival, de carácter alérgico y debía estar asociada a tos.

Los pacientes recibieron de forma aleatoria, uno de los tres tratamientos posibles:

- Grupo A: Una dosis vía oral cada 12 horas durante diez días de la combinación loratadina 1.0 mg/mL/ambroxol 6.0 mg/mL solución pediátrica.
- Grupo B: Una dosis vía oral cada 12 horas durante diez días de loratadina 1.0 mg/mL solución pediátrica.
- Grupo C: Una dosis vía oral cada 12 horas durante diez días de ambroxol 6.0 mg/mL solución pediátrica.

Se siguió el siguiente esquema de dosificación:

Niños > 30 kg de peso: Una cucharadita (5 mL) cada 12 horas.

Niños < 30 kg de peso: Media cucharadita (2.5 mL) cada 12 horas.

## RESULTADOS

### a. Datos demográficos

Se estudiaron 123 pacientes pediátricos, de los cuales finalizaron el estudio 120. Cada paciente se incluyó de forma aleatoria en uno de los tres grupos de tratamiento (A, B, C). 71 (57.7%) pacientes fueron del sexo masculino y 52 (42.3%) del sexo femenino, con un rango de edad entre los 6 y 11 años (promedio 8.6 años).

Cuadro I.

| Tratamiento | -n-        | Sexo       |            | Edad<br>Años | Tipo de rinitis alérgica |            |
|-------------|------------|------------|------------|--------------|--------------------------|------------|
|             |            | M          | F          |              | Estacional               | Perenne    |
| Grupo A     | 39 (31.6%) | 22 (56.4%) | 17 (43.6%) | 9.5          | 18 (46.1%)               | 21 (53.9%) |
| Grupo B     | 42 (34.2%) | 26 (61.9%) | 16 (38.1%) | 8.5          | 22 (52.4%)               | 20 (47.6%) |
| Grupo C     | 42 (34.2%) | 23 (54.7%) | 19 (45.3%) | 7.8          | 22 (52.4%)               | 20 (47.6%) |
| Total       | 123 (100%) | 71 (57.7%) | 52 (42.3%) | 8.6          | 62 (50.4%)               | 61 (49.6%) |

Este cuadro muestra los datos demográficos del estudio clínico, demostrando las semejanza entre los grupos.

En el grupo A, loratadina 5 mg/ambroxol 30 mg, se incluyeron 39 pacientes (31.6%), 22 niños (56.4%) y 17 niñas (43.6%), con una edad promedio de 9.5 años. En este grupo, 18 (46.1%) pacientes cursaban con rinitis alérgica estacional y 21 (53.9%) con rinitis alérgica perenne.

En el grupo B, loratadina 5 mg, se incluyeron 42 pacientes (34.2%), 26 niños (61.9%) y 16 niñas (38.1%), con edad promedio de 8.5 años. En este grupo, 22 (52.4%) pacientes presentaban rinitis alérgica estacional y 20 (47.6%) rinitis alérgica perenne.

En el grupo C, ambroxol 30 mg, se incluyeron 42 pacientes (34.2%), 23 niños (54.7%) y 19 niñas (45.3%),

con edad promedio de 7.8 años. En este grupo, 22 pacientes (52.4%) cursaban con rinitis alérgica estacional y 20 (47.6%) con rinitis alérgica perenne.

Estos datos demográficos (*Cuadro I*), se analizaron mediante estadística descriptiva y confirman la homogeneidad de los pacientes entre los grupos a tratar.

De los 123 pacientes incluidos, 120 finalizaron el estudio. Del grupo A que recibió la combinación loratadina/ambroxol, se excluyó durante la valoración del quinto día, un paciente de sexo masculino de 8 años con diagnóstico de rinitis alérgica perenne por exacerbación del cuadro clínico, interpretándose como falla

Cuadro II. Magnitud de la reducción porcentual observada en los signos de la rinitis alérgica a los 5 y 10 días de tratamiento.

| Tratamiento                                  | Loratadina + Ambroxol<br>n = 38 |                | Loratadina<br>n = 40 |                    | Ambroxol<br>n = 42 |                     |
|----------------------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                              | 5º Día<br>(%)                   | 10º Día<br>(%) | 5º Día<br>(%)        | 10º Día<br>(%)     | 5º Día<br>(%)      | 10º Día<br>(%)      |
| Estornudos                                   | 50.5 *                          | 77.4 *         | 48.0 *               | 78.0 *             | 23.0 <sup>+o</sup> | 38.6 <sup>**†</sup> |
| Rinorrea                                     | 41.5 *                          | 76.2 *         | 37.2 *               | 62.8 *             | 27.3 *             | 52.2 <sup>**</sup>  |
| Lagrimo                                      | 40.7 *                          | 91.8 *         | 47.0 *               | 83.3 *             | 25.3 <sup>o</sup>  | 42.4 <sup>+†</sup>  |
| Prurito nasal                                | 52.6 *                          | 70.8 *         | 49.0 *               | 70.6 *             | 39.0 *             | 45.1 *              |
| Tos                                          | 19.5 *                          | 40.7 *         | 11.3 <sup>o</sup>    | 7.0                | 17.3 <sup>†</sup>  | 25.6 *              |
| Descarga retranasal                          | 35.9 *                          | 68.7 *         | 36.7 *               | 56.7 *             | 23.0 *             | 42.1 *              |
| Congestión nasal                             | 34.7 *                          | 68.8 *         | 37.4 *               | 56.4 *             | 14.0               | 23.0 <sup>†*</sup>  |
| Total de signos clínicos                     | 35.1 *                          | 73.3 *         | 37.4 *               | 59.2 <sup>*‡</sup> | 22.2 *             | 40.9 <sup>**‡</sup> |
| Percepción de mejoría<br>por el investigador | —                               | 69.5           | —                    | 68.5 <sup>‡</sup>  | —                  | 60.0 <sup>*‡</sup>  |

\* Resultados en comparación con la medición basal  $p \leq 0.0001$

° Resultados en comparación con la medición basal  $p \leq 0.0005$

+ Resultados en comparación con la medición basal  $p \leq 0.001$

† Resultados en comparación con la medición basal  $p \leq 0.01$

‡ Resultados en comparación con el tratamiento loratadina/ambroxol 5º día  $p \leq 0.001$

° Resultados en comparación con el tratamiento loratadina/ambroxol 5º día  $p \leq 0.01$

\* Resultados en comparación con el tratamiento loratadina/ambroxol 10º día  $p \leq 0.001$

‡ Resultados en comparación con el tratamiento loratadina/ambroxol 10º día  $p \leq 0.01$

† Resultados en comparación con el tratamiento loratadina 10º día  $p \leq 0.001$

\* Resultados en comparación con el tratamiento loratadina 10º día  $p \leq 0.01$

Los datos obtenidos se evaluaron de acuerdo a la prueba estadística no paramétrica de Kolmogorov Smirnov para la comparación entre grupos de tratamiento y la prueba de Wilcoxon para comparar la distribución de las variables en cada uno de los grupos de tratamiento.



terapéutica. De igual forma, del grupo B que recibió loratadina, se excluyeron durante la visita del quinto día, dos pacientes, uno del sexo femenino y otro del sexo masculino, ambos de 6 años de edad y con diagnóstico de rinitis alérgica estacional, por falta de apego al tratamiento.

### b. Datos clínicos

Se evaluó la evolución clínica de los siguientes parámetros para determinar la eficacia de cada tratamiento: Estornudos, rinorrea, lagrimeo, prurito nasal, tos y su predominio en el día o la noche, descarga retrorrenal, congestión nasal y total de signos clínicos. De igual forma, el investigador y los pacientes evaluaron la respuesta clínica al tratamiento.

La graficación de la magnitud de la sintomatología en el tiempo se ha expresado asignando el valor numérico de 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado y 3 = severo, para estornudos, rinorrea, lagrimeo, prurito nasal, descarga retrorrenal y congestión nasal; de 0 = ausente; 1 = aislada y 3 = en accesos, para la tos; y, como matutina; vespertina y nocturna, para referirse a su aparición durante el transcurso del día.

La evaluación del tratamiento por el investigador se hizo de acuerdo a la siguiente escala: 0 = exacerbación; 1 = respuesta pobre; 2 = respuesta regular; 3 = respuesta buena; 4 = respuesta excelente y 5 = sin signos clínicos. La evaluación del paciente, en la última consulta, se calificó como: 0 = respuesta nula; 1 = respuesta pobre; 2 = respuesta buena y 3 = respuesta excelente.

El análisis formal, tratándose de valores no paramétricos, dentro del mismo grupo de tratamiento, se realizó mediante el método de Wilcoxon y para el análisis entre los tres diferentes grupos de tratamiento, se hizo mediante el método de Kolmogorov Smirnov (*Cuadro II*).

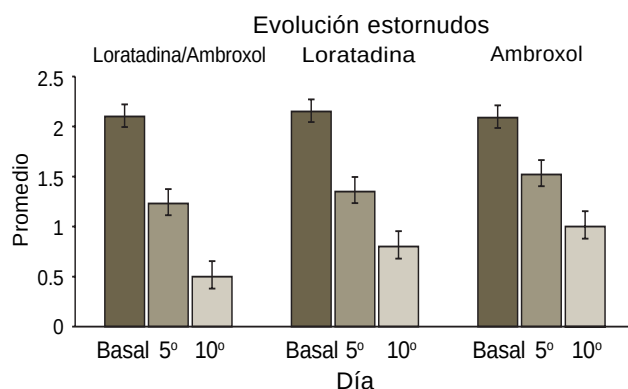
### Estornudos

*Figuras 1 y 1a.* La gráfica de barras con error muestra tres grupos de tres columnas que representan cada

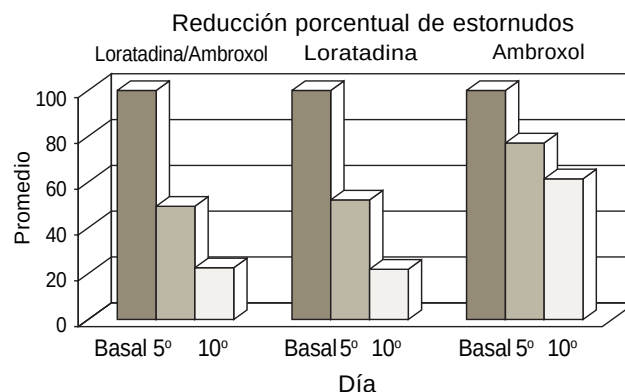
uno de los tratamientos. La primera columna de cada tercia representa las condiciones basales de la variable estornudos antes de iniciar el tratamiento, en las que no hay diferencias estadísticamente significativas, estableciendo la comparabilidad de los tres grupos. En esta gráfica de barras con error, se aprecia a la izquierda un grupo de tres columnas que refieren la evolución de los estornudos en los pacientes que recibieron el medicamento A, la combinación loratadina/ambroxol. Con una escala de graduación de síntomas en el que 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado y 3 = severo. En la columna marcada como basal, se aprecia que hubo un promedio de estornudos de 1.86 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de estornudos de 0.92 correspondiente a una reducción del 50.5%; para el décimo día, el promedio de estornudos fue de 0.42, correspondiente a una reducción final del 77.4%. Las tres columnas del centro se refieren al grupo de pacientes que recibió el tratamiento B, loratadina. En la evaluación basal, el promedio de estornudos fue de 2.05 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de estornudos de 1.07 correspondiente a una reducción del 48%; para el décimo día, el promedio de estornudos fue de 0.45, correspondiente a una reducción final del 78%. Las tres columnas de la derecha hacen referencia al grupo de pacientes que recibió el tratamiento C, ambroxol. En la evaluación basal el promedio de estornudos fue de 1.66 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de estornudos de 1.28 correspondiente a una reducción del 23%; para el décimo día, el promedio de estornudos fue de 1.02 correspondiente a una reducción final del 38.6%.

### Rinorrea.

*Figuras 2 y 2a.* La gráfica de barras con error muestra tres grupos de tres columnas que representan cada uno de los tratamientos. La primera columna de cada tercia representa las condiciones basales de la variable



**Figura 1.**



**Figura 1a.**

rinorrea antes de iniciar el tratamiento, en las que no hay diferencias estadísticamente significativas, estableciendo la comparabilidad de los tres grupos. En esta gráfica de barras con error, se aprecia a la izquierda un grupo de tres columnas que refieren la evolución de la rinorrea en los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol. Con una escala de graduación de síntomas en el que 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderada y 3 = severa. En la columna marcada como basal, se nota que hubo un promedio de rinorrea de 2.1 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de rinorrea de 1.23 correspondiente a una reducción del 41.5%; para el décimo día, el promedio de rinorrea fue de 0.5, correspondiente a una reducción final del 76.2%. Las tres columnas del centro se refieren al grupo de pacientes que recibió loratadina. En la evaluación basal, el promedio de rinorrea fue de 2.15 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de rinorrea de 1.35 correspondiente a una reducción del 37.2%; para el décimo día, el promedio de rinorrea fue de 0.8, correspondiente a una reducción final del 62.8%. Las tres columnas de la derecha hacen referencia al grupo de pacientes que recibió ambroxol. En la evaluación basal el promedio de rinorrea fue de 2.09 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó

un promedio de rinorrea de 1.52 correspondiente a una reducción del 27.3%; para el décimo día, el promedio de rinorrea fue de 1.0, correspondiente a una reducción final del 52.2%.

#### Lagrimo.

*Figuras 3 y 3a.* La gráfica de barras con error muestra tres grupos de tres columnas que representan cada uno de los tratamientos. La primera columna de cada tercia representa las condiciones basales de la variable lagrimo antes de iniciar el tratamiento, en las que no hay diferencias estadísticamente significativas, estableciendo la comparabilidad de los tres grupos. En esta gráfica de barras con error, se aprecia a la izquierda un grupo de tres columnas que refieren la evolución del lagrimo en los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol. Con una escala de graduación de síntomas en el que 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado y 3 = severo. En la columna marcada como basal, se nota que hubo un promedio de lagrimo de 1.23 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de lagrimo de 0.73 correspondiente a una reducción del 40.7%; para el décimo día, el promedio de lagrimo fue de 0.1, correspondiente a una reducción final del 91.8%. Las tres columnas del centro se refieren al grupo de pacientes que recibió loratadina. En la evaluación basal, el promedio de lagrimo fue de 1.32 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de lagrimo de 0.7 correspondiente a una reducción del 47%; para el décimo día, el promedio de lagrimo fue de 0.22, correspondiente a una reducción final del 83.3%. Las tres columnas de la derecha hacen referencia al grupo de pacientes que recibió ambroxol. En la evaluación basal el promedio de lagrimo fue de 1.11 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de lagrimo de 0.83 correspondiente a una reducción del 25.3%; para el décimo día, el promedio de lagrimo fue de 0.64, correspondiente a una reducción final del 42.4%.

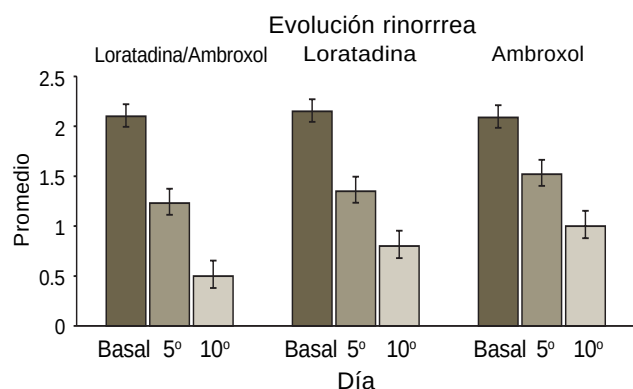


Figura 2.

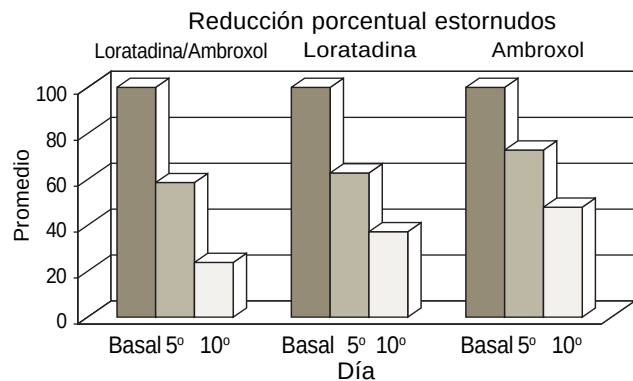


Figura 2a.

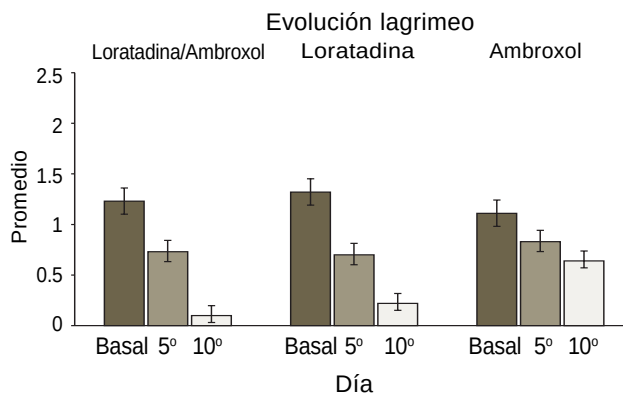


Figura 3.

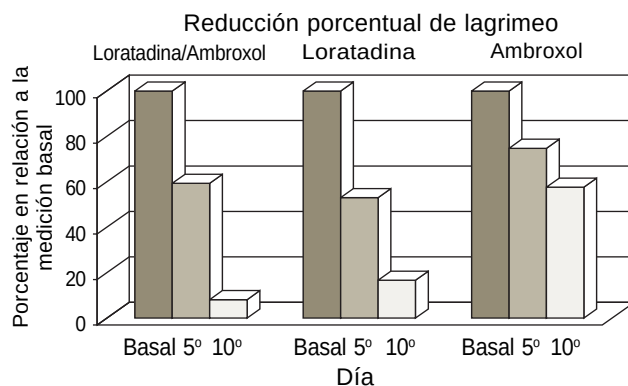


Figura 3a.

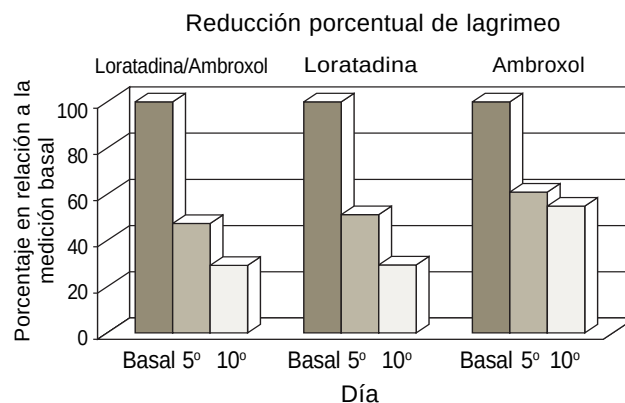


Figura 4a.

### Prurito nasal

Figuras 4 y 4a. La gráfica de barras con error muestra tres grupos de tres columnas que representan cada uno de los tratamientos. La primera columna de cada terna representa las condiciones basales de la variable prurito nasal antes de iniciar el tratamiento, en las que no hay diferencias estadísticamente significativas, estableciendo la comparabilidad de los tres grupos. En esta gráfica de barras con error, se aprecia a la izquierda un grupo de tres columnas que refieren la evolución del prurito nasal en los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol. Con una escala de graduación de síntomas en el que 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado y 3 = severo. En la columna marcada como basal, se aprecia que hubo un promedio de prurito nasal de 1.71 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de prurito nasal de 0.81 correspondiente a una reducción del 52.6%; para el décimo día, el promedio de prurito nasal fue de 0.5, correspondiente a una reducción final del 70.8%. Las tres columnas del centro se refieren al grupo de pacientes que recibió loratadina. En la evaluación basal, el promedio de prurito nasal fue de 1.71 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio

de prurito nasal de 0.87 correspondiente a una reducción del 49%; para el décimo día, el promedio de prurito nasal fue de 0.5, correspondiente a una reducción final del 70.6%. Las tres columnas de la derecha hacen referencia al grupo de pacientes que recibió ambroxol. En la evaluación basal el promedio de prurito nasal fue de 1.64 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de prurito nasal de 1.0 correspondiente a una reducción del 39%; para el décimo día, el promedio de prurito nasal fue de 0.9, correspondiente a una reducción final del 45.1%.

### Tos

Figuras 5 y 5a. La gráfica de barras con error muestra tres grupos de tres columnas que representan cada uno de los tratamientos. La primera columna de cada terna representa las condiciones basales de la variable tos antes de iniciar el tratamiento, en las que no hay diferencias estadísticamente significativas, estableciendo la comparabilidad de los tres grupos. En esta gráfica de barras con error, se aprecia a la izquierda un grupo de tres columnas que refieren la evolución de la tos en los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol. Con una escala de graduación de síntomas en el que 0 = ausente; 1 = aislada y 2 = en accesos. En la columna marcada como basal, se evidencia que hubo un promedio de tos de 1.23 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de tos de 1.47 correspondiente a un incremento del 19.5%; para el décimo día, el promedio de tos fue de 0.73, correspondiente a una reducción final del 40.7%. Las tres columnas del centro se refieren al grupo de pacientes que recibió loratadina. En la evaluación basal, el promedio de tos fue de 1.15 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de tos de 1.02 correspondiente a una reducción del 11.3%; para el décimo día, el promedio de tos se incrementó a 1.07, correspondiente a una reducción final de sólo 7%, en comparación con la basal. Las tres columnas de la derecha

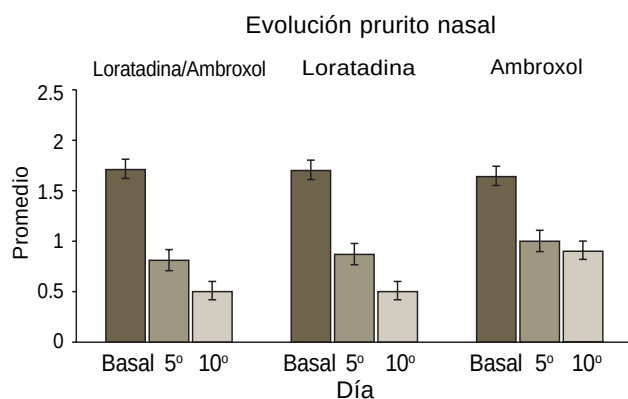


Figura 4.

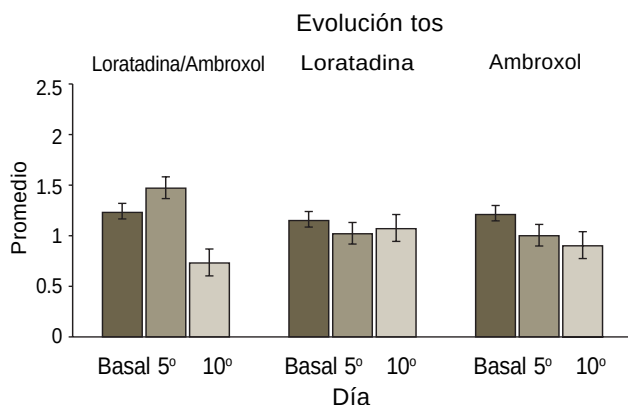


Figura 5.

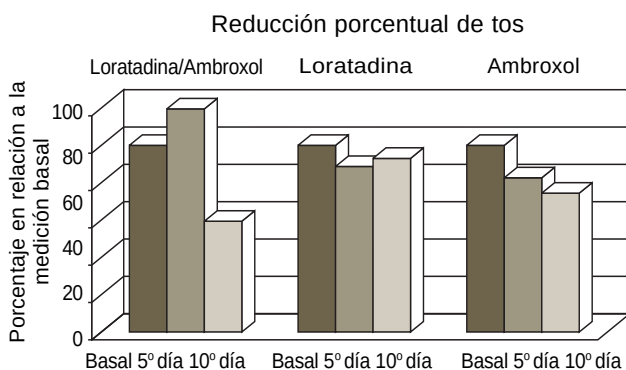


Figura 5a.

hacen referencia al grupo de pacientes que recibió ambroxol. En la evaluación basal el promedio de tos fue de 1.21 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de tos de 1.0 correspondiente a una reducción del 17.3%; para el décimo día, el promedio de tos fue de 0.9, que corresponde a una reducción final del 25.6%.

### Predominio de la tos

Este parámetro evaluó en qué momento, durante el transcurso del día, se presentaron de forma más común los accesos de tos (matutina; vespertina; nocturna). De los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol, durante la visita inicial se encontró que en 10 (26.3%) la tos tenía predominio matutino, en 11 (29%) tenía predominio vespertino y en 17 (44.7%), predominio nocturno. Para el quinto día, 13 (34.2%) pacientes referían tos de predominio matutino, 13 (34.2%) de predominio vespertino y 12 (31.6%) de predominio nocturno. Para el décimo día, 29 pacientes (76.3%) la presentaban con mayor frecuencia durante la mañana, 7 (18.4%) durante la tarde y sólo 2 (5.3%) durante la noche. De los pacientes que recibieron loratadina, durante la visita ini-

cial se encontró que en 15 (37.5%) la tos tenía predominio matutino, en 9 (22.5%) tenía predominio vespertino y en 16 (40%), predominio nocturno. Para el quinto día, 18 (45%) pacientes referían tos de predominio matutino, 8 (20%) de predominio vespertino y 14 (35%) de predominio nocturno. Para el décimo día, 18 pacientes (45%) la presentaban con mayor frecuencia durante la mañana, 10 (25%) durante la tarde y 12 (30%) durante la noche. De los pacientes que recibieron ambroxol, durante la visita inicial se encontró que en 16 (38.1%) la tos tenía predominio matutino, en 18 (42.9%) tenía predominio vespertino y en 8 (19%), predominio nocturno. Para el quinto día, 17 (40.5%) pacientes referían tos de predominio matutino, 11 (26.2%) de predominio vespertino y 14 (32%) de predominio nocturno. Para el décimo día, 25 pacientes (59.5%) la presentaban con mayor frecuencia durante la mañana, 11 (26.2%) durante la tarde y sólo 6 (14.3%) durante la noche.

### Congestión nasal

Figuras 6 y 6a. La gráfica de barras con error muestra tres grupos de tres columnas que representan cada uno de los tratamientos. La primera columna de cada tercia representa las condiciones basales de la variable congestión nasal antes de iniciar el tratamiento, en las que no hay diferencias estadísticamente significativas, estableciendo la comparabilidad de los tres grupos. En esta gráfica de barras con error, se aprecia a la izquierda un grupo de tres columnas que refieren la evolución de la congestión nasal en los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol. Con una escala de graduación de síntomas en el que 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderada y 3 = severa. En la columna marcada como basal, se nota que hubo un promedio de congestión nasal de 1.76 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de congestión nasal de 1.15 correspondiente a una reducción del 34.7%; para el décimo día, el promedio de congestión nasal fue de

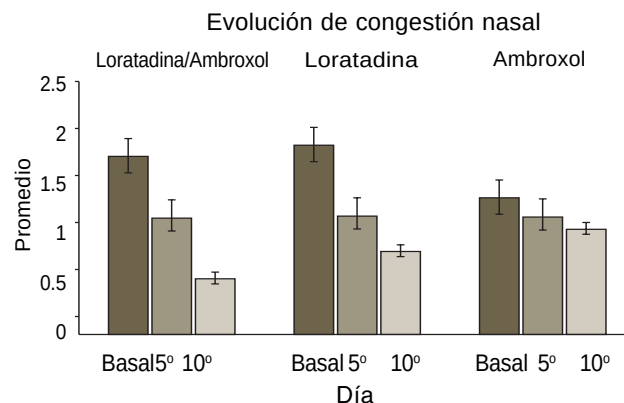


Figura 6.



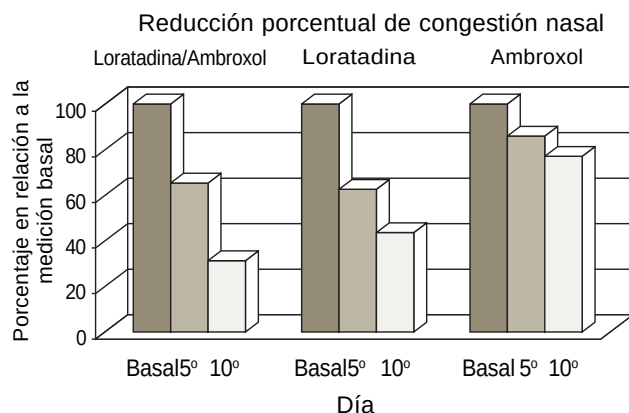


Figura 6a.

0.55, correspondiente a una reducción final del 68.8%. Las tres columnas del centro se refieren al grupo de pacientes que recibió loratadina. En la evaluación basal, el promedio de congestión nasal fue de 1.87 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de congestión nasal de 1.17 correspondiente a una reducción del 37.4%; para el décimo día, el promedio de congestión nasal fue de 0.82, correspondiente a una reducción final del 56.4%. Las tres columnas de la derecha hacen referencia al grupo de pacientes que recibió ambroxol. En la evaluación basal el promedio de congestión nasal fue de 1.35 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de congestión nasal de 1.16 correspondiente a una reducción del 14%; para el décimo día, el promedio de congestión nasal fue de 1.04, correspondiente a una reducción final del 23%.

#### Total de signos clínicos

*Figuras 7 y 7a.* La gráfica de barras con error muestra tres grupos de tres columnas que representan cada uno de los tratamientos. La primera columna de cada tercia representa las condiciones basales del total de signos clínicos antes de iniciar el tratamiento, en las que no hay diferencias estadísticamente significativas, estableciendo la comparabilidad de los tres grupos. En esta gráfica de barras con error, se aprecia a la izquierda un grupo de tres columnas que refieren la evolución del total de signos clínicos en los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol. Este parámetro resulta de la suma de todos los hallazgos clínicos en cada consulta. En la columna marcada como basal, se nota que hubo un promedio del total de signos clínicos de 14.1 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio del total de signos clínicos de 9.15 correspondiente a una reducción del 35.1%; para el décimo día, el promedio del total de signos clínicos fue de 3.76, correspondiente a una reducción final del 73.3%. Las tres columnas del centro se refieren al grupo de pacientes que recibió loratadi-

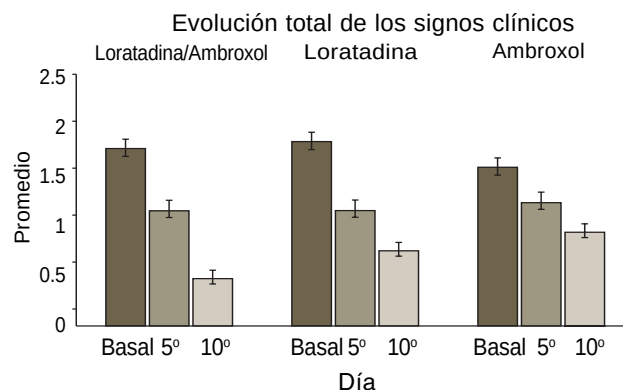


Figura 7.

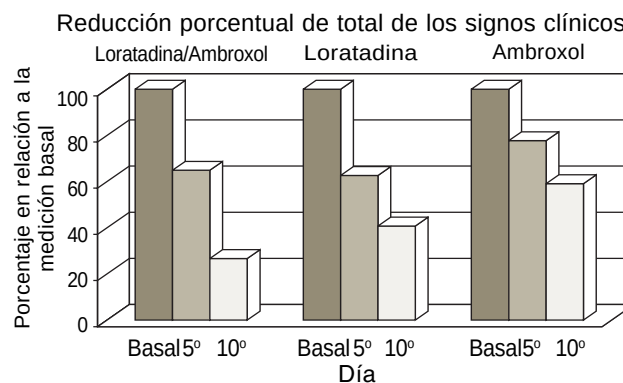


Figura 7a.

na. En la evaluación basal, el promedio del total de signos clínicos fue de 14.65 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio del total de síntomas/signos clínicos de 9.17 correspondiente a una reducción del 37.4%; para el décimo día, el promedio de congestión nasal fue de 5.97, correspondiente a una reducción final del 59.2%. Las tres columnas de la derecha hacen referencia al grupo de pacientes que recibió ambroxol. En la evaluación basal el promedio del total de signos clínicos fue de 12.61 (100%). Para el quinto día de tratamiento se presentó un del total de signos clínicos de 9.8 correspondiente a una reducción del 22.2%; para el décimo día, el promedio del total de signos clínicos fue de 7.45, correspondiente a una reducción final del 40.9%.

#### Evaluación global de la respuesta clínica

La evaluación global de la respuesta clínica, derivó de la percepción de mejoría por el investigador durante el quinto y décimos días de tratamiento. La calificación se basó en una escala en la que 0 = exacerbación; 1 = respuesta pobre (< 25% de mejoría de los signos); 2 = respuesta regular (< 50% > 25% de mejoría); 3 = res-





puesta buena ( $< 75\% > 50\%$  de mejoría); 4 = respuesta excelente ( $< 100\% > 75\%$  de mejoría) y, 5 = sin signos (100% mejoría). En los pacientes que recibieron la combinación loratadina/ambroxol, para el quinto día de tratamiento se presentó un promedio de calificación de 2.76; para el décimo día, el promedio de calificación se incrementó a 3.6, que corresponde a una mejoría clínica de 69.5%. Para el grupo de pacientes que recibió loratadina, en el día quinto se presentó un promedio de calificación de 2.45; para el décimo día, el promedio de calificación se incrementó a 3.22, que corresponde a una mejoría clínica de 68.5%. En el grupo de pacientes que recibió ambroxol, al quinto día de tratamiento se presentó un promedio de calificación de 1.85; para el décimo día, el promedio de calificación se incrementó a 2.59, que corresponde a una mejoría clínica de 60%.

En relación a los efectos adversos, solamente un paciente de 8 años, de sexo masculino y con diagnóstico de rinitis alérgica perenne, del grupo que recibió la combinación de loratadina 1mg/mL/ambroxol 6 mg/mL, presentó exacerbación del cuadro requiriendo manejo con antibióticos, siendo retirado del estudio por falla del tratamiento. En relación a los signos vitales consignados, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y temperatura, no se presentó variabilidad significativa.

## DISCUSIÓN

- El grupo que recibió la combinación loratadina/ambroxol, se caracterizó por una disminución de los estornudos del 50.5% al quinto día y del 74.4% al décimo día, que da una pendiente (slope) de mejoría dentro de los primeros cinco días de tratamiento de 10.1%/día, mientras que en los últimos cinco días esta pendiente de mejoría es de 4.8%/día. La disminución en la rinorrea fue de un 41.5% al quinto día y de 76.2% al décimo día, dando una pendiente de mejoría de 8.3%/día los primeros cinco días de tratamiento y de 6.9%/día durante los cinco días restantes. La disminución del lagrimeo fue de 40.7% al quinto día y del 91.8% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 8.1%/día durante los primeros cinco días, mientras que durante los últimos cinco días de tratamiento la pendiente de mejoría fue de 10.2%/día. La disminución del prurito nasal fue de 52.6% al quinto día y del 70.8% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 10.5%/día durante los primeros cinco días y de 3.6%/día durante los cinco días finales. La tos se incrementó para el quinto día en un 19.5%, reflejo de la movilización de secreciones, pero se redujo un 40.7% al décimo día, lo que representa una pendiente de mejoría de 8%/día durante los cinco días finales de tratamiento. La disminución de la descarga retranasal fue de 35.9% al quinto día y

del 68.7% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 7.2%/día durante los primeros cinco días, mientras que en los cinco días finales del tratamiento, esta pendiente de mejoría fue de 6.6%/día. La disminución de la congestión nasal fue de 34.7% al quinto día y del 68.8% al décimo día, que da una pendiente de mejoría dentro de los cinco primeros días de tratamiento de 7%/día, misma que se mantuvo durante los cinco días finales. La disminución del total de signos clínicos fue de 35.1% al quinto día y del 73.3% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 7%/día durante los primeros cinco días y de 7.6%/día durante los cinco días finales.

- El grupo que recibió la loratadina, se caracterizó por una disminución de los estornudos del 48% al quinto día y del 78% al décimo día, que da una pendiente de mejoría dentro de los primeros cinco días de tratamiento de 9.6%/día, mientras que durante los cinco días finales de tratamiento esta pendiente fue de un 6%/día. La disminución en la rinorrea fue de un 37.2% al quinto día y de 62.8% al décimo día, dando una pendiente de mejoría del 7.5%/día en los primeros cinco días de tratamiento y de 5%/día durante los días restantes. La disminución del lagrimeo fue de 47% al quinto día y del 83.3% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 9.4%/día durante los primeros cinco días, mientras que durante la parte final del tratamiento la pendiente de mejoría fue de 7.3%/día. La disminución del prurito nasal fue de 49% al quinto día y del 70.6% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 9.8%/día durante los días iniciales y de 4.3%/día durante los cinco días finales. La tos disminuyó para el quinto día sólo en un 11.3% y, además se incrementó en un 4% para el décimo día, finalizando sólo con 7% de mejoría, lo que representa una pendiente de mejoría de 2%/día durante los primeros cinco días de tratamiento y un incremento de un 0.9%/día durante los cinco días finales. La disminución de la descarga retranasal fue de 36.7% al quinto día y del 56.7% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 7.3%/día durante los primeros cinco días y de 4%/día en los cinco días finales. La disminución de la congestión nasal fue de 37.4% al quinto día y del 56.4% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 7.5%/día durante cada uno de los primeros cinco días y de 3.8%/día en los cinco días restantes. La disminución del total de signos clínicos fue de 37.4% al quinto día y del 59.2% al décimo día, que da una pendiente de mejoría dentro de los primeros cinco días de tratamiento de 7.5%/día, mientras que durante los días finales del tratamiento esta pendiente fue de 4.4%/día.



- El grupo que recibió ambroxol, se caracterizó por una disminución de los estornudos del 23% al quinto día y del 38.6% al décimo día, que da una pendiente (slope) de mejoría dentro de los cinco primeros días del tratamiento de 4.6%/día y de sólo un 3.1%/día en los cinco días restantes. La disminución en la rinorrea fue de un 27.3% al quinto día y de 52.2% al décimo día, dando una pendiente de mejoría de 5.5%/día en los primeros cinco días de tratamiento y de 5%/día durante los cinco días finales. La disminución del lagrimeo fue de 25.3% al quinto día y del 42.4% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 5%/día en los primeros cinco días y de 3.4%/día en los cinco días finales. La disminución que se presentó para el prurito nasal fue de 39% al quinto día y de 45.1% al décimo día, dando una pendiente de mejoría durante los cinco primeros días del tratamiento de 7.8%/día, mientras que esta pendiente de mejoría fue de sólo 1.2%/día para los cinco días finales. La tos disminuyó para el quinto día en un 17.3% y en un 25.6% para el décimo día, lo que representa una pendiente de mejoría de 3.5%/día durante los primeros cinco días de tratamiento y de sólo 1.7%/día para los cinco días restantes. La disminución de la descarga retrorrenal fue de 23% al quinto día y del 42.1% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 4.6%/día dentro de los primeros cinco días y de 3.8%/día en los cinco días finales. La disminución de la congestión nasal fue de 14% al quinto día y del 23% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 2.8%/día durante los primeros cinco días y de sólo 1.8%/día durante días finales. La disminución del total de signos clínicos fue de 22.2% al quinto día y de 40.9% al décimo día, que da una pendiente de mejoría de 4.5%/día durante los primeros cinco días y de 3.8%/día para los cinco días finales.

### CONCLUSIONES

- 1.- En las condiciones basales, las distintas expresiones sintomáticas de la rinitis alérgica mostraron valores similares, no existiendo diferencias significativas bajo el punto de vista estadístico para ningún parámetro clínico, por lo tanto, los tres grupos son comparables y las diferencias ulteriores podrán ser atribuidas al tratamiento.
- 2.- En los grupos de pacientes que recibieron la combinación de loratadina/ambroxol y la loratadina, la desaparición de los estornudos es más rápida, los cuales disminuyen con una pendiente de 7.44%/día y de 7.8%/día respectivamente, mientras que en el grupo que recibió ambroxol la pendiente de mejoría sólo fue de 3.86%. Por ser estadísticamente significativos, podemos concluir que por el efecto antihistamínico de la loratadina, los grupos que recibieron la combinación loratadina/ambroxol y loratadina fueron más eficaces que el grupo que recibió ambroxol, resaltando que la mejoría al décimo día, entre el grupo que recibió la combinación y el que recibió ambroxol, es estadísticamente significativa (*Cuadro II*) como sería esperable fisiopatológicamente, donde el ambroxol no tendría un papel en la generación y la frecuencia de los estornudos. De tal manera, y de ahora en adelante, en expresiones con componente histaminérgicos, el grupo que recibió ambroxol puede representar la recuperación espontánea del paciente con un episodio agravado de rinitis alérgica.
- 3.- El grupo de pacientes que recibió la combinación de loratadina/ambroxol, muestra la desaparición de la rinorrea más rápida, la cual disminuye con una pendiente de 7.62%/día, mientras que para los grupos que recibieron loratadina y ambroxol la pendiente de mejoría fue de 6.82%/día y de 5.22%/día respectivamente. Por ser estadísticamente significativos, podemos concluir que el grupo que recibió la combinación loratadina/ambroxol resultó ser más eficaz que la loratadina y el ambroxol, resaltando que la mejoría al décimo día, entre el grupo que recibió la combinación y el que recibió ambroxol, es estadísticamente significativa (*Cuadro II*) como sería esperable fisiopatológicamente, donde el ambroxol no tendría un papel en la generación y la frecuencia de la rinorrea.
- 4.- El grupo de pacientes que recibió la combinación de loratadina/ambroxol, muestra una más rápida desaparición del lagrimeo, el cual disminuye con una pendiente de 9.18%/día, mientras que para el grupo que recibió loratadina la pendiente de mejoría fue de 8.33%/día y para el grupo de ambroxol la pendiente de mejoría fue únicamente de 4.24%/día. Por ser estadísticamente significativos, podemos concluir que el grupo que recibió la combinación loratadina/ambroxol resultó ser más eficaz que la loratadina y que el ambroxol, resaltando que la mejoría al décimo día, entre el grupo que recibió la combinación y el que recibió ambroxol, es estadísticamente significativa (*Cuadro II*) como sería esperable fisiopatológicamente, donde el ambroxol no tendría un papel en la generación y la frecuencia del lagrimeo.
- 5.- En referencia a la tos, bajo la consideración de que el ambroxol no es inhibidor del reflejo tusígeno sino un fluidificador de las secreciones, que al ser movilizadas en los bronquios mayores y tráquea, puede por sí mismo, ser un inductor de la tos, por supuesto cambiando tos seca en tos pro-



ductiva, lo que explica la sensación de mejoramiento del paciente, sin repercutir y en ocasiones hasta aumentando el número de episodios de tos. Esto se puede apreciar en los dos grupos que recibieron ambroxol, en los cuales no hubo reducción significativa de la expresión de este fenómeno reflejo. Es indudable que el paciente se siente mucho mejor, esto representado en la pendiente de mejoría de 4.07%/día para el grupo que recibió la combinación loratadina/ambroxol y de 2.56%/día del grupo que recibió el ambroxol. Lo anterior contrasta con la mínima pendiente de mejoría de 0.7%/día, que se presentó en los pacientes que recibieron exclusivamente loratadina.

6.-El grupo de pacientes que recibió la combinación de loratadina/ambroxol, muestra una más rápida desaparición de la congestión nasal, la cual disminuye con una pendiente de 6.88%/día, mientras que para el grupo que recibió loratadina la pendiente de mejoría fue de 5.64%/día y para el grupo de ambroxol la pendiente de mejoría fue únicamente de 2.3%/día. Por ser estadísticamente significativos, podemos concluir que el grupo que recibió la combinación loratadina/ambroxol resultó ser más eficaz para controlar la congestión nasal, que la loratadina y que el ambroxol, resaltando que la mejoría al décimo día, entre el grupo que recibió la combinación y el que recibió ambroxol, es estadísticamente significativa (*Cuadro II*) como sería esperable fisiopatológicamente, donde el ambroxol no tendría un papel en la generación y la frecuencia de la congestión nasal.

7.-El grupo de pacientes que recibió la combinación de loratadina/ambroxol, muestra una más rápida desaparición del total de signos clínicos, los cuales disminuyen con una pendiente de 7.33%/día, mientras que para el grupo que recibió loratadina la pendiente de mejoría fue de 5.92%/día y para el grupo de ambroxol la pendiente de mejoría fue de 4.09%/día. Por ser estadísticamente significativos, podemos concluir que el grupo que recibió la combinación loratadina/ambroxol resultó ser más eficaz que la loratadina y que el ambroxol, resaltando que la mejoría del total de signos al décimo día, entre el grupo que recibió la combinación y el que recibió ambroxol, es estadísticamente significativa (*Cuadro II*) como sería esperable fisiopatológicamente y farmacológicamente, para una formulación de este tipo, ejerciendo un papel primordial en la mejoría clínica del paciente.

8.-Para los parámetros clínicos de prurito nasal, y descarga retronal, aunque la combinación de

loratadina/ambroxol demostró ser más efectiva que la loratadina y que el ambroxol, la diferencia no es estadísticamente significativa.

9.-En cuanto a la percepción de mejoría por parte de los investigadores, fue calificada para el grupo de pacientes que recibió la combinación de loratadina/ambroxol con 69.5%, para el grupo que recibió loratadina con 68.5% y para el grupo que recibió ambroxol con 60%. Resalta que las evaluaciones entre el grupo que recibió la combinación y el que recibió ambroxol, son estadísticamente significativas (*Cuadro II*) como sería esperable para una asociación de medicamentos de esta clase.

10.- Finalmente, en la historia de la investigación clínica con la loratadina, se ha descrito en forma habitual el bloqueo temprano de los receptores  $H_1$ , atribuido a competencia o farmacoantagonismo competitivo. El hecho de que la pendiente de mejoría de los datos sea más ostensible y notoria entre los días quinto y décimo, confirma que la loratadina tiene, además de sus efectos inmediatos sobre receptores  $H_1$ , efectos antiinflamatorios que parecen aumentar durante los diez días de tratamiento, por lo que se propone que los tratamientos para los periodos de agudización de la rinitis alérgica tengan una duración de diez o más días.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Nolen T. Sedative effects of antihistamines: Safety, performance, learning, and quality of life. *Clin Ther* 1997; 19: 39-55.
2. 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.
3. Tkachyk SJ. New treatments for allergic rhinitis. *Can Fam Physician* 1999; 45: 1255-1260.
4. Rachelefsky G. Pharmacologic management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S367-9.
5. Querino L. *Loratadine*. Drugdex Drug Evaluations 2000.
6. Mutschler E. *Ambroxol*. Drugdex Drug Evaluations 2000.
7. Disse BG. The pharmacology of ambroxol-review and new results. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 (suppl 153): 255-262.
8. Principi N, Zavattini G, Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharm Res* 1986; 6: 369-372.
9. Nobilis M, Patera J, Svoboda D, Kvetina J. High-performance liquid chromatographic determination of ambroxol in human plasma. *J Chromatography* 1992; 581: 251-255.

Dirección para correspondencia:  
Dr. Alberto Fregoso Ojeda  
Hospital Escandón  
Servicio de Pediatría  
Gaviota No. 27, Tacubaya  
Ciudad de México  
Tel. (5) 516 85 10