

Estudio abierto, comparativo y prospectivo entre la combinación de betametasona 0.25 mg/loratadina 5 mg tabletas y maleato de clorfeniramina 8 mg grageas de liberación prolongada, en pacientes con urticaria aguda moderada a severa

Dra. Leticia de Alba Alcántara,* Dra. Aurora Elizondo Rodríguez,**

Dra. Patricia Sánchez Rodríguez***

RESUMEN

Se realizó un estudio abierto, comparativo y prospectivo en el que se comparó la eficacia y seguridad de la combinación de betametasona 0.25 mg/loratadina 5 mg en tabletas con maleato de clorfeniramina 8 mg en grageas de liberación prolongada para el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la urticaria aguda de moderada a severa. Se incluyeron 54 pacientes en dos centros de estudio, de los cuales finalizaron 51; 24 pacientes recibieron la combinación betametasona/loratadina y 27 pacientes recibieron clorfeniramina. El esquema de dosificación para cada grupo fue de una tableta o una gragea cada 12 horas durante 5 días. Se evaluaron al tercer y quinto días de tratamiento, la extensión de las lesiones, la latencia, la disminución del prurito y la calificación global del médico y del paciente, así como los efectos secundarios. Encontramos que aunque ambos medicamentos son efectivos en el tratamiento de la urticaria aguda, la combinación de betametasona/loratadina fue estadísticamente superior en el inicio del alivio clínico de la sintomatología. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.

Palabras clave: Betametasona, loratadina, maleato de clorfeniramina, urticaria aguda.

ABSTRACT

This was an open, comparative and prospective study designed to compare the efficacy and safety of the combination of betamethasone 0.25 mg/oral loratadine 5 mg tablets with chlorpheniramine maleate 8 mg extended release tablets in the treatment of clinical manifestations of moderate to severe acute urticaria. Fifty-four patients were included within two centers, finishing 51; 24 in the betamethasone/oral loratadine group and 27 in the chlorpheniramine group. The dosage regimen for each group, was one tablet every twelve hours during five days. Efficacy was assessed on third and fifth days on the basis of decreased of the urticarial lesions, latency, decreased of the pruritus and the patient and physician's global evaluation of improvement. Safety was assessed through a questionnaire and on the adverse effects report. The results confirm the effectiveness of both treatments for the initial management of acute urticaria, in which the shorter latency for the betamethasone/oral loratadine group provided a clinical advantage over the chlorpheniramine treatment. The adverse events were similar for both groups.

Key words: Acute urticaria, chlorpheniramine, betamethasone, loratadine.

INTRODUCCIÓN

Esta nueva formulación es la combinación de un corticosteroide sintético oral, la betametasona y un antihistamínico oral no sedante, la loratadina. Las presentaciones de betametasona oral y de loratadina oral se encuentran desde hace varios años en el mercado para el manejo de una variedad de dermatosis y otras patologías.

* Dermatóloga, Servicio de Cirugía Dermatológica. CDP.

** Departamento de Dermatología, Hospital Escandón. México, D.F.

*** Dirección Médica, Alergia y Dermatología, Laboratorios Schering-Plough SA de CV.

gías susceptibles a la acción de los corticosteroides y los antihistamínicos.

Las tabletas de betametasona/loratadina están indicadas para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas que caracterizan algunas dermatosis. El objetivo de tal combinación es la eliminación de la inflamación por medio de la acción de la betametasona y del prurito por medio de la acción de la loratadina.

La betametasona es un corticosteroide fluorinado, sintético, derivado de la hidrocortisona, bien absorbido por vía oral. Alcanza su efecto pico entre la primera y la segunda horas después de su administración. El 64% de la dosis administrada se une a proteínas plasmáticas. Tiene un efecto mayor a las 72 horas. Su vida media plasmática se ha calculado entre 3 y 5 días y, su vida media biológica va de 36 a 54 horas. La betametasona proporciona efectos antiinflamatorios, antirreumáticos y antialérgicos en el tratamiento de padecimientos que responden a corticosteroides. Los corticosteroides como betametasona, producen efectos metabólicos profundos y variados y modifican la respuesta inmune humoral ante diversos estímulos. La betametasona presenta elevada actividad glucocorticoide y menor actividad mineralocorticoide.

La loratadina es un medicamento antihistamínico tricíclico potente, derivado de la ciproheptadina y relacionado estructuralmente con la azatadina. Ejerce 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. Se metaboliza extensamente en el hígado y se excreta a través de la orina en un 40% y en las heces en un 41% en un periodo máximo de 10 días. Cerca del 27% de la dosis se elimina por la orina en las primeras 24 horas. La loratadina se une a proteínas plasmáticas en un alto porcentaje (97 a 99%).

Como la loratadina es una molécula muy poco liposoluble, no cruza la barrera hematoencefálica, por lo tanto, tiene muy baja afinidad con los receptores cerebrales, generalmente asociados con la actividad sedante de otros antihistamínicos.

El maleato de clorfeniramina es un antagonista H₁, que se absorbe en el tracto gastrointestinal. Después de su administración oral, las concentraciones pico son alcanzadas en 2 a 3 horas y tiene una duración de acción entre 4 a 6 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es del 69-72%. El fármaco se distribuye en el organismo incluyendo SNC, motivo por el cual causa somnolencia. Es excretado sin cambios por la orina.

El propósito de este estudio fase III fue comparar la eficacia y seguridad, así como la efectividad de la combinación de betametasona/loratadina tabletas vs maleato de clorfeniramina grageas de liberación prolongada, tomadas dos veces al día, para el tratamiento de la urticaria aguda moderada a severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio que se realizó en el Centro Dermatológico Pascua y en el Hospital Escandón, ubicados en México, DF. Fue un estudio abierto, comparativo y prospectivo, en grupos paralelos, de 6 meses de duración y en el que se incluyeron 54 pacientes entre los 16 a 60 años que padecían urticaria aguda (menos de 6 semanas de evolución), moderada a severa, que presentaran ronchas y prurito al momento de la consulta inicial. De los 54 pacientes, 26 recibieron la combinación betametasona/loratadina y los 28 restantes el maleato de clorfeniramina, en forma aleatoria. Los pacientes tomaron el medicamento asignado cada 12 horas durante 5 días.

Dentro de la evaluación clínica del padecimiento se consignó el tiempo de evolución del padecimiento y el porcentaje de extensión corporal afectada. Los signos clínicos de la urticaria, tales como prurito, características de las ronchas y eritema, se calificaron desde la visita de inicio (día 1) y a través de 2 visitas de seguimiento en los días 3 y 5 (la última visita podía posponerse al 6º ó 7º días de acuerdo al día de su ingreso) utilizando una escala de severidad para el prurito y el eritema que varió entre 0: ausente, hasta 3: severo/extremo y tres escalas cuantificables para las características de las ronchas: número de ronchas (entre 0: ninguna, hasta 3: más de 30); tamaño de las ronchas (entre 0: ninguna, hasta 3: más de 20 mm) y duración de las ronchas (entre 0: ninguna, hasta 3: > 12 horas). De igual forma se preguntó por la presencia o no de otra sintomatología asociada incluyendo somnolencia. En la visita del tercer día se preguntó por el inicio de acción del medicamento y su relación con la mejoría o no de la sintomatología en la primera hora posterior a la ingesta de la tableta inicial.

En cada visita se hicieron evaluaciones globales del cambio de la enfermedad, en comparación con lo registrado en la primera visita. De igual forma, se preguntó sobre efectos adversos, tanto locales como sistémicos. Se consignó el tipo de reacción, su severidad, su relación temporal con el tratamiento y su posible relación causal con el mismo. En la visita final el paciente emitió

su evaluación acerca de la eficacia del medicamento que se le asignó.

ANÁLISIS DE DATOS

En este análisis, la eficacia de los dos tratamientos fue evaluada con base en la comparación porcentual de la mejoría de signos y síntomas en las áreas afectadas

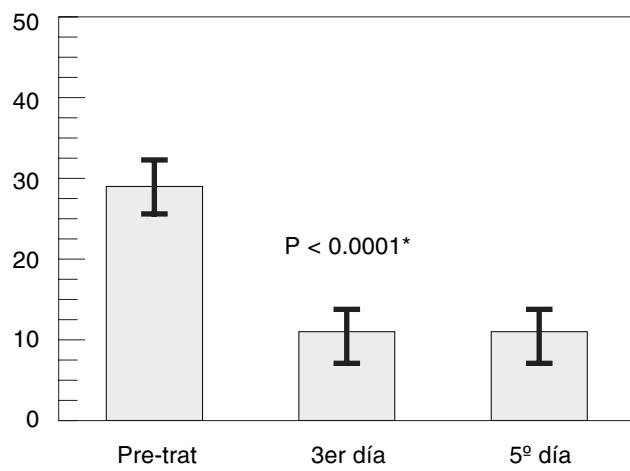
con respecto a la evaluación basal, de los resultados de la respuesta global al tratamiento recabados por el médico, de la evaluación efectuada por el paciente, así como del resultado de inicio de acción de los medicamentos. En el análisis estadístico se utilizaron pruebas de estadística descriptiva, prueba t de Student-Fisher y pruebas de estadística no paramétrica, prueba de Wilcoxon y Mann-Whitney.

CUADRO I. DISMINUCIÓN DE LA EXTENSIÓN CORPORAL AFECTADA POR LA URTICARIA

Grupo	$x \pm etm$	Valor de P
Betametasona/loratadina 1º día	35.42 ± 6.19	
Betametasona/loratadina 3º día	6.25 ± 2.26	
Betametasona/loratadina 5º día	8.33 ± 3.89	
Clorfeniramina 1º día	29.17 ± 4.62	P < 0.0001
Clorfeniramina 3º día	11.11 ± 3.55	
Clorfeniramina 5º día	11.11 ± 3.79	
D 1º - 3º día		
Betametasona/loratadina		P = 0.3695
Clorfeniramina		

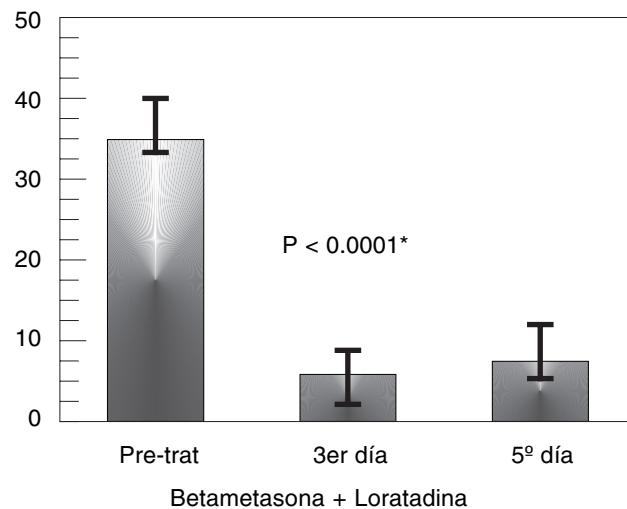
Prueba t de Student-Fisher.

*Reducción de la superficie cutánea afectada por la urticaria
Promedio ± etm*



* t de Student

Clorfeniramina



Betametasona + Loratadina

Figura 1. Se ilustra en la gráfica izquierda la magnitud del área corporal afectada por la urticaria (promedio ± etm) al ingreso del paciente, al tercer día y al quinto día de tratamiento con 8 mg de clorfeniramina cada 12 horas. En la gráfica de la derecha se expresan los mismos valores pero, de pacientes tratados con la combinación de betametasona 0.25 mg/loratadina 5 mg cada 12 horas. Como se puede apreciar en ambos gráficos se ve una disminución estadísticamente significativa, entre las condiciones pre-tratamiento y al tercer día, cuya magnitud aunque más importante en el grupo betametasona/loratadina, no es estadísticamente significativa entre los dos grupos.

CUADRO II. INICIO DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS (LATENCIA).

Grupo	* $\bar{x} \pm etm$	Valor de P
Betametasona/loratadina	2.29 ± 0.47	P < 0.0001
Clorfeniramina	6.63 ± 2.63	

*Horas. Prueba t de Student-Fisher.

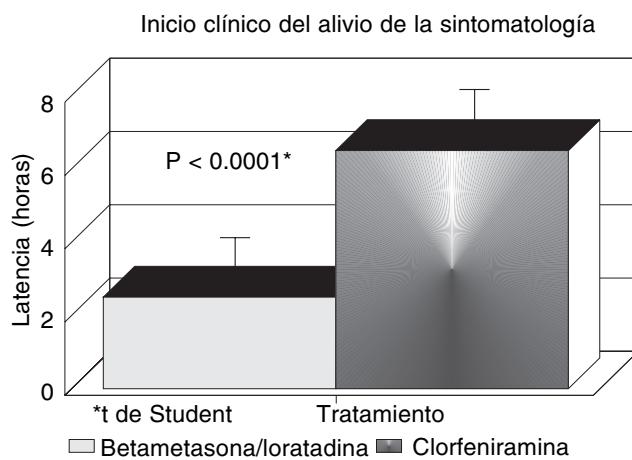


Figura 2. Esta gráfica muestra el inicio de la mejoría de los pacientes. El grupo de pacientes que recibió la combinación de betametasona 0.25 mg/loratadina 5 mg, reportó una mejoría clínica de los síntomas en un promedio de 2.29 horas después de iniciado el tratamiento, mientras que en el grupo que recibió clorfeniramina 8 mg, la mejoría de los síntomas se presentó en un promedio de 6.63 horas.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 54 pacientes, de los cuales 3 abandonaron el estudio ya que no acudieron a las citas de control, quedando 27 pacientes en el grupo de maleato de clorfeniramina y 24 en el de betametasona/loratadina.

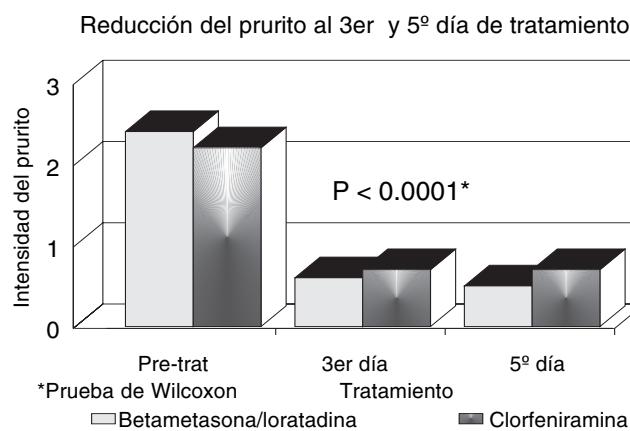


Figura 3. Se ilustra en la gráfica el alivio del prurito en ambos grupos. Como se puede apreciar, tanto para los pacientes que recibieron la combinación betametasona 0.25 mg/loratadina 5 mg como para los pacientes que recibieron clorfeniramina 8 mg se observa un alivio estadísticamente significativo entre las condiciones pre-tratamiento y el tercer día, aunque no hay una diferencia significativa entre los dos grupos tratados al tercer día, aunque hay una diferencia significativa entre los dos grupos tratados.

CUADRO III. DISMINUCIÓN DEL PRURITO EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Grupo	$\bar{x} \pm etm$	Valor de P
Betametasona/loratadina 1º día	2.38 ± 0.16	
Betametasona/loratadina 3º día	0.62 ± 0.15	
Betametasona/loratadina 5º día	0.54 ± 0.17	
Clorfeniramina 1º día	2.30 ± 0.18	P<0.0001
Clorfeniramina 3º día	0.67 ± 0.15	
Clorfeniramina 5º día	0.67 ± 0.14	
Betametasona/loratadina 1º día y Clorfeniramina 1º día D 1º - 3º día		P:0.8757
Betametasona/loratadina		
Clorfeniramina		P: 0.6936

Prueba de Wilcoxon/Mann-Whitney.

**CUADRO IV. EVALUACIÓN GLOBAL DEL TRATAMIENTO POR PARTE DEL PACIENTE
Y EL MÉDICO TRATANTE.**

Grupo	*x ± etm	Valor de P.
Paciente Betametasona/loratadina	1.46 ± 0.13	P: 0.1008
Paciente Clorfeniramina	1.93 ± 0.19	
Doctor Betametasona/loratadina	2.04 ± 0.30	P: 0.2371
Doctor Clorfeniramina	2.52 ± 0.30	

*1:Excelente (sin lesiones).

2: Bueno (75 – <100% mejoría).

Prueba de Wilcoxon/Mann-Whitney

En el grupo de maleato de clorfeniramina (MC) se incluyeron 14 hombres (51.85%) y 13 mujeres (48.14%) con una media de edad de 31.4 años y un tiempo de evolución promedio de 2.79 semanas.

En el grupo de betametasona/loratadina se incluyeron 5 hombres (20.8%) y 19 mujeres (79.2%), con una media de edad de 36.1 años y una evolución promedio de 2.7 semanas.

Los resultados mostraron, después de tres días de tratamiento, una reducción de $29.2 \pm 5.1\%$ en la extensión corporal afectada en el grupo de pacientes que recibió la combinación betametasona/loratadina y de $18.0 \pm 4.0\%$ en el grupo que recibió clorfeniramina. La reducción para ambos grupos fue estadísticamente significativa ($P < 0.0001$), aunque la diferencia entre los dos grupos no fue significativa ($P=0.3695$) (Cuadro I, Figura 1).

El grupo de pacientes que recibió la combinación betametasona/loratadina reportó una mejoría clínica de los síntomas en un promedio de 2.29 horas después de iniciado el tratamiento (latencia), mientras que en el grupo que recibió clorfeniramina la mejoría de los síntomas se presentó en un promedio de 6.63 horas ($P < 0.0001$) (Cuadro II, Figura 2).

El prurito, como principal molestia de los pacientes, fue evaluado a través de una escala clínica de 0 a 3. Los resultados mostraron que después de tres días de tratamiento, en ambos grupos se presentó una mejoría del prurito, disminuyendo de 2.38 a 0.625 en el grupo que recibió la combinación betametasona/loratadina y de 2.30 a 0.67 en el grupo que recibió clorfeniramina. La reducción del prurito para ambos grupos fue estadísticamente significativa ($P < 0.0001$), aunque la dife-

rencia entre los dos grupos no fue significativa ($P = 0.6936$) (Cuadro III, Figura 3).

Finalmente, en la evaluación de mejoría dada por el médico tratante y por el paciente, ambos tratamientos fueron calificados como buenos o excelentes, pero no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($P = 0.1008$ y $P = 0.2371$) (Cuadro IV).

La incidencia de efectos indeseables fue similar en ambos grupos. Entre los comunicados como leves y que no ameritaron la suspensión del tratamiento estuvo la sedación.

CONCLUSIONES

Esta nueva combinación de betametasona 0.25 mg/ loratadina 5 mg, administrada cada 12 horas, representa una nueva opción posológica, para aquellos pacientes con cuadros alérgicos de difícil manejo, en los que se requieren respuestas antiinflamatorias y antialérgicas efectivas y sostenidas. En esta nueva formulación, se sustituyó el tradicional antihistamínico sedante de este tipo de combinaciones, la clorfeniramina, por un antihistamínico de segunda generación, la loratadina, la cual representa mayor beneficio y seguridad para los pacientes.

En este estudio se demostró que con la combinación betametasona 0.25 mg/ loratadina 5 mg, en los pacientes que sufrían de urticaria aguda de moderada a severa, hubo mayor disminución de la extensión corporal afectada por las lesiones en los tres primeros días de tratamiento, en comparación con los pacientes que recibieron clorfeniramina 8 mg. De igual forma, se demostró que gracias al componente corticosteroideo de la

formulación, la betametasona, se obtuvo en menor tiempo el inicio de la mejoría de los síntomas clínicos en los pacientes que recibieron la combinación, en comparación con el grupo que recibió sólo clorfeniramina. Esta es, la principal característica que diferencia los dos medicamentos y, la que debe ser decisiva para la elección de la terapéutica adecuada en este tipo de cuadros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monroe E, Fox R, Green A et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 138-139.
2. Clissold S, Sorkin E, Goa K. Loratadine. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; 37: 42-57.
3. Monroe E. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 1992; 14: 17-21.
4. Langeland T, Fagertun H, Larsen S. Therapeutic effect on pruritus in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1994; 49: 22-26.
5. Guerra L, Vicenzi C, Marchesi E et al. Loratadine and cetirizine in the treatment of chronic urticaria. *Eur Acad Dermatol and Venereol* 1994; 3: 148-152.
6. Monroe E. Safety and efficacy of loratadine in urticaria. *Int J Dermatol* 1996; 35: 837-842.
7. Monroe E. Loratadine in the treatment of urticaria. *Clin Ther* 1997; 19: 232-242.
8. Slater J, Zechrich A, Haxby D. Second-Generation Antihistamines. *Drugs* 1999; 57: 31-47.