

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIHISTAMÍNICO EN RINITIS ALÉRGICA PERENNE*

EVALUATION OF ANTIHISTAMINE DRUG TREATMENT IN PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS

Thomas Schmidt P, **Patricio Sepúlveda O, **Cesar Cárdenas R, *Alexis Urria B.

RESUMEN

Presentamos un estudio de la efectividad de 3 antihistamínicos versus placebo en 80 pacientes con Rinitis Alérgica Perenne, todos mayores de 12 años de edad, con test cutáneos y test de eosinófilos nasales positivos.

Observamos que la Loratadina, Astemizol y Clorfenamina son efectivos en el control de la rinorrea, obstrucción nasal, estornudo y prurito nasal en comparación con el placebo. No hubo diferencia estadística significativa entre los tres antihistamínicos.

La mayoría de los pacientes tratados preferiría un medicamento de dosis única.

Palabras claves: Antihistamínicos, Rinitis alérgica perenne.

SUMMARY

The effectiveness of 3 antihistamine drugs versus placebo, in 80 patients with Perennial Allergic Rhinitis, is analyzed. All patients are aged over 12 years, with positive skin and nasal eosinophil tests.

The authors observe that Loratadine, Astemizole, and Chlorpheniramine are effective in controlling rhinorrhea, nasal obstruction, sneezing, and nasal itching, as compared to the placebo.

No significant statistical differences are detected among the three antihistamine drugs.

Key Words: antihistamine drugs, Perennial Allergic Rhinitis.

*Trabajo presentado en C.E.P.E Hospital Guillermo Grant, el 11 de Octubre de 1997, Concepción.

**Médico del Servicio de ORL Hospital Naval de Talcahuano.

***Médico del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Guillermo Grant Benavente.
Universidad de Concepción.

INTRODUCCIÓN

Los antihistamínicos relativamente no sedantes de segunda generación, como el Astemizol, Loratadina y Cetirizina, han desplazados a sus precedentes más sedativos, como la Clorfenamina, en el tratamiento de la Rinitis alérgica.

Los antagonistas H1 no son los medicamentos más potentes para el tratamiento de la Rinitis alérgica, pero usualmente son los medicamentos de primera línea para intentar aliviar los síntomas de esta enfermedad.

Los bloqueadores de los receptores H1 son antagonistas farmacológicos de la histamina en los receptores H1, previniendo la unión a su receptor y bloqueando la respuesta H1. Este bloqueo es reversible, siendo el Astemizol el medicamento que más difícilmente se remueve del receptor.

El número de receptores ocupados por la histamina o antagonistas H1 depende del nivel de histamina tisular.

Los antagonistas H1 no solamente bloquean los receptores H1, sino que muchos de ellos poseen también otros efectos antialérgicos como evitar la expresión de moléculas de adhesión, bloqueo de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, inhibición de la liberación de otros mediadores que la histamina, etc. Esto varía según el antihistamínico.

El mejor efecto antihistamínico es logrado en la fase precoz de la reacción inmediata, siendo discutida su efectividad en la fase tardía.

Los antihistamínicos de primera y segunda generación son metabolizados en el hígado, a través del sistema citocromo P450, salvo la Cetirizina que es eliminada vía renal.

La vida media es menor de 24 horas para la Clorfenamina y Cetirizina, mayor de 24 horas para agentes como terfenadina y Loratadina y hasta de 9,5 días para el Astemizol.

La eliminación de los antihistamínicos es más rápida en los niños que en los adultos, prolongándose en los adultos mayores, especialmente en aquellos pacientes que reciben Ketoconazol que inhibe el sistema del citocromo P450.

El comienzo de la acción es usualmente a las 5-7 horas, existiendo un retraso entre la concentración plasmática máxima y el inicio del efecto farmacológico, por esto se recomienda el uso de antihistamínicos profilácticos (antes de la exposición a alérgenos).

Para poder comparar los efectos de los diferentes antihistamínicos se deben realizar estudios de doble ciego, randomizados, con un control de placebo y debe contener un antagonista H1 de primera generación (Mygind y Nacleiro, Rinitis alérgica y no alérgica, 1993).

Los estudios mostrados a diario por los diferentes laboratorios incluyen antihistamínicos desconocidos por nosotros y los resultados son contradictorios y tendenciosos para mostrar el mayor efecto antihistamínico de alguna marca, y la mayoría de los estudios se realiza en alergia estacional y no con la perenne, es por esto que hemos realizado un estudio comparativo de los antihistamínicos más comúnmente usados en nuestro país, evaluando sus efectos antihistamínicos y reacciones colaterales. Les mostraremos los efectos observados con Clorfenamina, Astemizol, Loratadina y Placebo.

Quisimos incorporar también a la Cetirizina pero el laboratorio productor de esta se negó a participar en el estudio.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre los años 1992 y 1996 se realizó, en el Hospital Naval de Talcahuano, un estudio prospectivo, doble ciego, con control de placebo y randomizado, para comparar los efectos de la Clorfenamina, Astemizol y Loratadina, en 80 pacientes riniticos alérgicos perennes mayores de 12 años de edad, que debieron tener un test cutáneo positivo y cosinofilia nasal sobre 10% (en una de tres muestras).

La Clorfenamina, Loratadina y Placebo fueron proporcionados por el laboratorio Schering Plough y el Astemizol por el laboratorio Janssen.

Se asignaron 4 grupos, de 20 pacientes cada uno (total de 80 pacientes), para el estudio de los diferentes tratamientos que fueron consignados como antihistamínicos 1, 2, 3 y 4, sin que los médicos tratantes conocieran el contenido de cada uno de ellos.

El tratamiento fue administrado 3 veces al día para todos los medicamentos, incluyendo al placebo para que el médico no se diera cuenta de cual medicamento se estaba usando. En el caso de Astemizol y Loratadina el paciente ingería 2 veces placebo y una vez el medicamento; por esta misma razón los medicamentos fueron administrado siempre en ayunas. La duración del tratamiento fue de un mes.

La identidad del medicamento fue revelada a los médicos tratantes después de terminado el estudio.

Todos los enfermos recibieron una charla previa de lo que es la enfermedad alérgica y el manejo ambiental, lo que también se les entregó por escrito. Esto se realizó para uniformar el "ambiente" para todos los pacientes estudiados.

Los enfermos fueron evaluados por los síntomas de rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal y estornudos, antes del tratamiento, una hora, un día, 7 días y al mes de tratamiento. Esta evaluación fue subjetiva hecha por el propio paciente.

El primer y último control fue realizado por el médico tratante, el control de las 24 horas y el de los 7 días fue hecho por el enfermero del servicio, citando al enfermo o si este no acudía se llamaba por teléfono.

Se registró, además, el peso del enfermo al inicio y al término del tratamiento, se les preguntó sobre síntomas adversos, tales como somnolencia, irritabilidad y síntomas gastrointestinales y al mes de tratamiento se les consultó si mantendrían el tratamiento de esta forma durante meses o si preferirían un medicamento de una sola toma diaria.

Se consideró a los pacientes como mejorados si los síntomas disminuían en severidad o desaparecían y no mejorados cuando los síntomas empeoraban o se mantenían iguales.

Se consideró como aumento o disminución de peso si durante el estudio el enfermo subía o bajaba 2 o más kilos de peso respectivamente.

El test cutáneo se realizó por el método de Prick test y fue efectuado por enfermera especializada.

La eosinofilia nasal fue tomada por enfermeros de otorrinolaringología según instrucciones dadas (tórula de algodón rotada sobre cornete me-

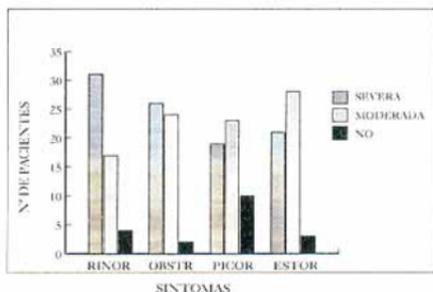


Figura 1: Distribución de pacientes según intensidad de los síntomas principales

dio e inferior). Se tomaron 3 muestras en días diferentes en el lapso de 1 semana. La muestra fue procesada y revisada inmediatamente en el laboratorio central del Hospital Naval de Talcahuano.

De los 80 pacientes tratados sólo 52 completaron los controles, los cuales fueron incluidos en el estudio.

A los resultados se les aplicó la prueba Chi cuadrado de independencia de variables.

RESULTADOS

El análisis de los datos registrados arrojó los siguientes resultados:

1. Del total de pacientes estudiados el 67,3% eran hombres, 94,2% recibió una charla previa en relación a la enfermedad y su manejo ambiental.

2. La mayoría de los enfermos con rinorrea y obstrucción nasal presentaban el síntoma en grado severo, con un 59,6% y un 50% respectivamente. En cambio el picor nasal y el estornudo se presentaron con intensidad moderada en la mayoría de los pacientes (44,2% y 53,8% respectivamente) (Figura 1).

3. De los 52 pacientes estudiados, 17 fueron tratados con Loratadina, 15 recibieron Placebo, 10 se trataron con Astemizol y 10 con Clorfenamina.

4. En cuanto a la evolución de los síntomas principales de los enfermos durante el tratamiento con los diferentes medicamentos, según los datos registrados en los controles efectuados a la hora, al día, a la semana y al mes, se obtuvo lo siguiente:

a) Se observó una reducción gradual de la rinorrea en los pacientes tratados con Loratadina, Astemizol y Clorfenamina. En cambio los pacientes que recibieron Placebo no muestran una clara disminución del síntoma.

El porcentaje de pacientes con rinorrea mejorados al mes con los distintos tipos de tratamiento fue el siguiente: 53,3% con Loratadina, 44,4% con Clorfenamina, 33,3% con Astemizol y un 26,7% con Placebo (Figura 2).

b) Hay una mejoría progresiva de la obstrucción nasal en los tratados con Loratadina y Astemizol. Los que recibieron Placebo y Clorfenamina muestran una curva de evolución bifásica.

La obstrucción nasal, después de un mes de tratamiento, mejora en el 50% de los pacientes que recibieron Loratadina y Astemizol, en el 44,5% de los que se les indicó Clorfenamina y en el 26,7% de los tratados con Placebo (Figura 3).

c) Se apreció una disminución paulatina del prurito nasal en los enfermos tratados con Loratadina, Astemizol y Clorfenamina. Los tratados con Placebo muestran una evolución oscilante.

Las diferencias observadas al primer día de tratamiento son estadísticamente significativas, siendo los antihistamínicos superiores a placebo ($p=0,034$)

Luego de un mes de tratamiento el prurito nasal mejora en el 56,3% de los casos tratados con Loratadina, en el 44,4% de los que tomaron Astemizol, en el 42,9% de los que recibieron Clorfenamina y en el 20% de los enfermos tratados con Placebo (Figura 4).

d) Los enfermos que fueron tratados con Loratadina, Astemizol y Clorfenamina presentan una franca disminución del estornudo ya a partir de la hora de tratamiento, manteniéndose así hasta el mes de tratamiento.

Las diferencias observadas al primer día y a la semana de tratamiento son estadísticamente significativas ($p=0,0018$ y $p=0,0021$ respectivamente).

El porcentaje de mejorados al mes en los pacientes con estornudo es 77,8% con Clorfenamina, 70,6% con Loratadina, 60% con Astemizol y 38,5% con Placebo (Figura 5).

5. El porcentaje de pacientes que mejoraron en al menos uno de los síntomas, después de un mes

de tratamiento, es de 94,1% con Loratadina, 80% con Astemizol y Clorfenamina y de 46,7% de los tratados con Placebo. Estas diferencias son significativas (Figura 6).

6. Al completar un mes de tratamiento, el porcentaje de pacientes asintomáticos es de 23,5% con Loratadina, 20% con Astemizol y Clorfenamina y de 6,7% con Placebo (Figura 7).

7. Del total de pacientes tratados con los diferentes medicamentos, 46,2% presentó efectos colaterales.

8. La somnolencia representa la mayoría de los efectos colaterales referidos por los pacientes estudiados, con un 59,3%, seguido por aumento de peso, con un 20,8%.

Esta proporción se mantuvo en cada uno de los tratamientos indicados, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos (Figura 8).

9. Los efectos colaterales se presentaron en el 58,8% de los enfermos tratados con Loratadina, en el 50% de los que tomaron Clorfenamina, en el 40% de los que recibieron Placebo y en 30% de los pacientes tratados con Astemizol (Figura 9).

10. El 59,6% de los pacientes tratados manifestó claramente que no mantendrían por meses un tratamiento medicamentoso de 3 tomas diarias.

11. La gran mayoría de los pacientes (94%) prefiere un medicamento de una sola toma diaria.

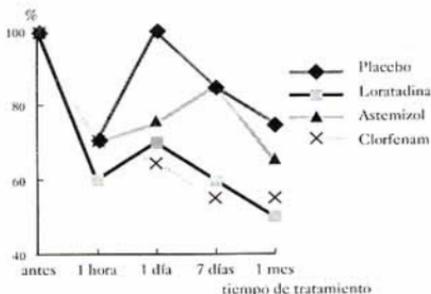


Figura 2: Efecto de los antihistamínicos empleados sobre la rinorrea

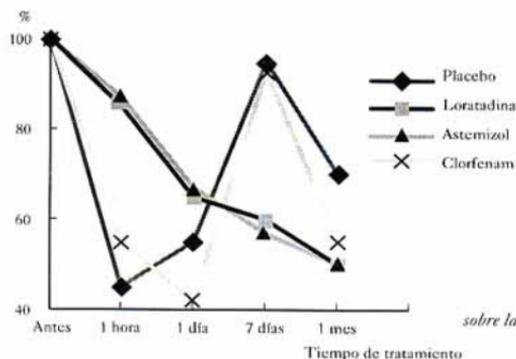


Figura 3: Efecto de los antihistamínicos empleados sobre la obstrucción nasal

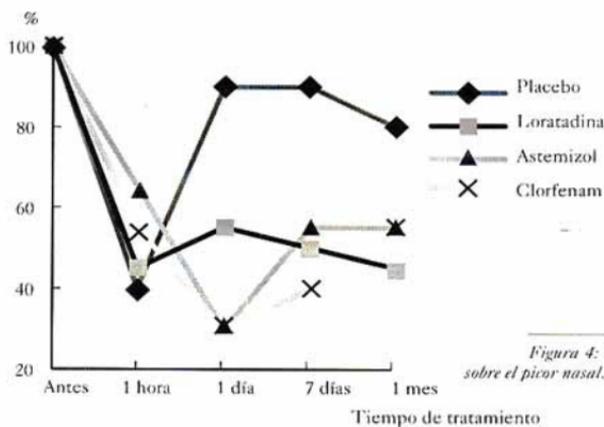


Figura 4: Efecto de los antihistamínicos empleados sobre el picor nasal.

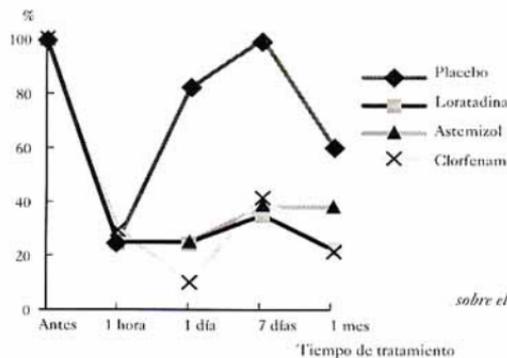
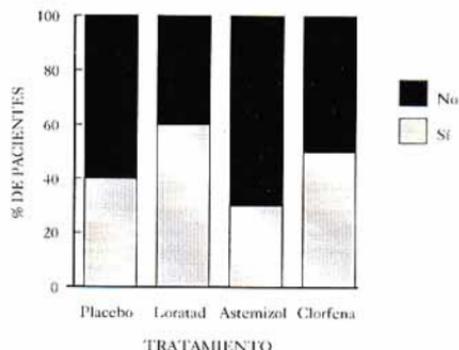


Figura 5: Efecto de los antihistamínicos empleados sobre el estornudo.



CONCLUSIONES

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, con control de placebo, para comparar los efectos antihistamínicos de la Loratadina, Astemizol y Clorfenamina en 80 pacientes, mayores de 12 años de edad. Todos eran portadores de rinitis alérgica perenne, con test cutáneo positivo y eosinofilia nasal mayor o igual a 10%.

Se observó la evolución de los síntomas rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal y estornudos, los que se controlaron a la hora, al día, a la semana y al mes de tratamiento.

El tratamiento se completó en 52 pacientes. La mayoría de los enfermos fueron masculinos. Los síntomas predominantes fueron rinorrea y obstrucción nasal, siendo menos severo el picor nasal y el estornudo.

Los tres antihistamínicos redujeron la rinorrea desde la primera hora de tratamiento en mayor proporción que el placebo.

La obstrucción nasal se redujo paulatinamente con el uso de Loratadina y Astemizol, mientras que los enfermos tratados con Placebo y Clorfenamina tuvieron un repunte de este síntoma al mes de tratamiento, después de haberlo controlado a la hora y a los 7 días.

El prurito nasal fue controlado por los 3 antihistamínicos, mostrando el Placebo una evolución oscilante.

Figura 9: Efectos colaterales por tratamiento

La Loratadina, Astemizol y Clorfenamina fueron capaces de reducir el síntoma de estornudo durante todo el período de estudio. El Placebo mostró menor efectividad.

Los tres antihistamínicos fueron más efectivos en el control de los síntomas evaluados que el Placebo y la Loratadina parece ser el más eficaz, aunque las pruebas estadísticas no sugieren una diferencia significativa durante todo el período de tratamiento.

Se evaluó si al cabo de un mes al menos un síntoma había mejorado. Aquí hubo una clara ventaja de los antihistamínicos frente al Placebo, mostrando la Loratadina mayor efectividad ($p < 0,02$).

Así mismo se evaluó la proporción de enfermos asintomáticos al mes de tratamiento. Pocos enfermos quedaron asintomáticos, pero los antihistamínicos fueron superiores al Placebo.

Con respecto a los efectos colaterales, se observó que la somnolencia fue el síntoma más frecuente, presentándose tanto con los antihistamínicos como con Placebo. La Clorfenamina tiene una incidencia mayor de este efecto colateral.

Se evaluó la adhesividad al tratamiento preguntando a los enfermos si mantendrían el tratamiento así por meses. El 59,6% respondió que no lo mantendría. El 94% preferiría un tratamiento medicamentoso de una toma diaria.

DISCUSIÓN

En este estudio quisimos evaluar la efectividad de los antihistamínicos de primera y segunda generación versus Placebo.

Según este estudio nos dimos cuenta que los antihistamínicos de primera y segunda generación son igualmente efectivos en el control de los 4 síntomas cardinales de la rinitis alérgica. La Loratadina pareciera ser algo más efectiva, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas durante todo el período de tratamiento.

Llama la atención que el Placebo fue efectivo en un porcentaje alto al mes de tratamiento (46% de mejoría en el control de un síntoma al mes). Pensamos que esto fue influido por el manejo ambiental (control del Dermatofagoides) que todos los pacientes recibieron. Además creemos que si bien los antihistamínicos son una ayuda en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, estos no son lo fundamental en ello.

Los efectos colaterales fueron similares en los cuatro grupos, llamando la atención su alta incidencia. Creemos que se debe a que preguntamos por ellos, puesto que no hubo diferencia significativas entre el Placebo y los antihistamínicos.

Sin embargo, la adhesividad al tratamiento médico de tres tomas diarias es baja (40%), por lo que los tratamientos de una toma diaria serían preferibles (94% prefiere una toma diaria).

Los resultados muestran que el 80-90% de los casos mejoran al menos en un síntoma, pero sólo un 20% queda asintomático.

En base a esto, pensamos que en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne se debería recomendar antihistamínicos de una toma diaria y se debe asociar otras herramientas de tratamiento si se quiere lograr una remisión completa de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

Niels Mygind, Robert M Nacleiro: Antihistamines. Allergic and non-allergic Rhinitis Clinical Aspects, 1993;123-136.

APOYO ECONÓMICO

Laboratorio Schering Plough proporcionó la Clorfenamina, Loratadina y Placebo y el laboratorio Janssen el Astemizol.

Dirección postal:
Dr. Thomas Schmidt Pütz
San Martín 1350 Concepción.