

Eficacia y seguridad clínica de ebastina contra loratadina en monoterapia o en combinación con fluticasona en pacientes con rinitis alérgica persistente

Efficacy and clinical safety of ebastine versus loratadine in monotherapy or in combination with fluticasone in patients with persistent allergic rhinitis

Rodríguez-Orozco AR^{1,2}, García Chávez KL¹, Hernández-Chávez LA³, Vallejo-Pérez E³, Cortés-Rojo Ch^{1,2}

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(1):15-24

RESUMEN

Fundamento y objetivo. Comparar la eficacia y seguridad de ebastina 20 mg, ebastina 10 mg y loratadina 10 mg en monoterapia o en terapia combinada con fluticasona en el tratamiento de la rinitis persistente.

Pacientes y método. Estudio prospectivo, comparativo, al azar, abierto, con grupos paralelos, en 36 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica persistente que fueron asignados primero a tres grupos: ebastina 20 mg (n=12), ebastina 10 mg + pseudoefedrina 120 mg (n=12), y loratadina 10 mg + pseudoefedrina 120 mg; posteriormente se reasignaron a 6 grupos en los que se trataron con ebastina 20 mg, ebastina 10 mg o loratadina 10 mg en monoterapia o terapia combinada con fluticasona nasal. Al término de cada fase se calificaron los síntomas de rinitis, y para evaluar la seguridad se practicaron biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y ELISA para IL-4, IL-5 e IL-13.

Resultados. No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio en las pruebas realizadas para evaluar la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Se observó al final del estudio una disminución significativa ($p=0,003$) en los niveles de IL-5 en el lavado nasal de los pacientes de todos los grupos de estudio.

Conclusiones. Duplicar la dosis de ebastina a 20 mg fue tan seguro y eficaz como la combinación de la mitad de la dosis de esta (10 mg, con descongestionante nasal). La co-administración con fluticasona no mejoró la eficacia del tratamiento de la rinitis alérgica con antihistamínicos y se sugiere valorar como segunda opción en pacientes con pobre respuesta. Los tratamientos con ebastina 20 mg, ebastina 10 mg y loratadina 10 mg mostraron similar perfil de seguridad y eficacia.

Palabras claves: rinitis alérgica, eficacia, seguridad, loratadina, ebastina, fluticasona, ensayo clínico, interleucina 4, interleucina 5, interleucina 13.

1. Laboratorio de Inmunología, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México. 2. Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología, Morelia, Michoacán, México. 3. Hospital "Vasco de Quiroga", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: A.R. Rodríguez-Orozco. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Rafael Carrillo esquina Salvador González Herrejón s/n. Bosque Cuauhtemoc. Colonia centro. CP 58000, PO Box 136, Morelia, Michoacán, México | tel. +52-443-3400513 | rodriguez.orozco.ar.2011@gmail.com; arorozco69@yahoo.com.mx

Conflictos de intereses. El Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología, Morelia, Michoacán, México, brindó financiamiento parcial al estudio a través del "Proyecto RA-Ebastina-Loratadina/Fluticasona 06/08".

Introducción

La rinitis alérgica es una inflamación de la mucosa nasal inducida por la exposición a alérgenos que desencadenan una reacción tipo I mediada por IgE.¹ Este padecimiento constituye la forma más común de las enfermedades atópicas² y su prevalencia ha ido en constante aumento en la población en general del mundo, de tal modo que se ha considerado que afecta al menos al 10-25% de la población mundial.^{3,4} Las manifestaciones típicas de este padecimiento son: estornudos, rinorrea, prurito y obstrucción nasal, todas ellas reversibles de manera espontánea o como consecuencia del tratamiento.

Las interleucinas (IL) 4, 5 y 13 juegan un papel crucial en la respuesta alérgica. La IL-4 promueve que las células B

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Grupos	Ebastina 20 mg		Ebastina 10 mg		Loratadina 10 mg	
Edad	29±16,69		32±13,38		28±11,55	
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Número de individuos	4	8	9	3	9	3
Porcentaje	(33,33%)	(66,67%)	(75%)	(25%)	(75%)	(25%)

Características demográficas de la población estudiada con diagnóstico de rinitis alérgica persistente. La edad de los pacientes se expresó como la media en años ± DE.

Tabla 2. Evaluación de los síntomas de rinitis alérgica en los grupos de estudio.

Grupo	Síntomas	Sin fluticasona						Con fluticasona					
		1ª cita		2ª cita		3ª cita		1a cita		2a cita		3ª cita	
E20	Rinorrea	2,1	(0,9)	0,6	(0,5)	0,5	(0,5)	2	(0,6)	1,6	(1)	0,8	(0,4)
	Prurito nasal	1,8	(0,8)	0,8	(0,4)	0,5	(0,5)	1,8	(0,8)	0,6	(0,8)	0,3	(0,5)
	Estornudo	2,5	(0,5)	1,2	(0,8)	0,8	(0,4)	2	(0,6)	0,6	(0,5)	0,5	(0,5)
	Obstrucción nasal	2,6	(1)	1,5	(1,2)	0,5	(0,5)	2,5	(0,5)	0,6	(1,2)	0,3	(0,5)
	Lagrimo	1,6	(0,5)	0,3	(0,5)	0	(0)	1	(1)	0	(0)	0,1	(0,4)
	Despertar nocturno	0,6	(1)	0	(0)	0	(0)	0,5	(0,5)	0,5	(0,5)	0	(0)
	Descarga nasal posterior	1,6	(0,8)	0,5	(0,5)	0,6	(1)	1,6	(0,5)	1,3	(1)	0,6	(0,5)
E10	Rinorrea	2,1	(0,8)	0,1	(0,4)	0,5	(0,5)	2,0	(1)	0,3	(0,5)	0,5	(0,5)
	Prurito nasal	2,6	(0,8)	1	(0,6)	0,6	(0,8)	2,3	(0,8)	1,3	(0,5)	0,6	(0,5)
	Estornudo	2,3	(0,5)	0,6	(0,5)	1	(0,6)	2	(0,6)	0,5	(0,5)	0,3	(0,5)
	Obstrucción nasal	2,3	(0,5)	1,3	(1)	0,8	(0,7)	2,1	(1)	0,3	(0,5)	0,8	(1)
	Lagrimo	1,3	(0,5)	0,5	(0,8)	0	(0)	1	(1)	0,1	(0,4)	0,3	(0,5)
	Despertar nocturno	0,6	(1)	0,1	(0,4)	0,3	(0,5)	1	(1)	0	(0)	0,6	(1)
	Descarga nasal posterior	2,1	(0,4)	0,6	(0,8)	1	(0,6)	2	(0)	1,5	(0,8)	1	(0,8)
L10	Rinorrea	1,8	(1,1)	0,8	(0,4)	0,1	(0,4)	1,5	(1,2)	0,5	(0,5)	0	(0)
	Prurito nasal	1	(0,9)	0,1	(0,4)	0,3	(0,5)	2,1	(0,4)	0,5	(0,5)	0,6	(0,5)
	Estornudo	1,5	(0,8)	0,5	(0,8)	0,1	(0,4)	2,1	(0,9)	1,1	(1)	0,6	(0,5)
	Obstrucción nasal	2,6	(0,5)	0,8	(1)	0,3	(0,5)	2,8	(0,4)	1,3	(1)	1	(0,9)
	Lagrimo	0,1	(0,4)	0,1	(0,4)	0	(0)	1,3	(1)	0	(0)	0,1	(0,5)
	Despertar nocturno	1,3	(0,8)	0	(0)	0	(0)	1,5	(1,2)	0,3	(0,5)	0	(0)
	Descarga nasal posterior	1,1	(1)	0,5	(1,2)	0,5	(0,8)	2,1	(1,1)	1	(1,3)	0,6	(0,8)

Evaluación de los síntomas de rinitis alérgica persistente en los grupos administrados con ebastina 20 mg (E20), ebastina 10 mg (E10) y loratadina 10 mg (L10) en monoterapia (sin fluticasona) o en terapia combinada (con fluticasona). La evaluación de los síntomas se realizó al inicio del estudio (1ª cita), después de dos semanas (2ª cita) y de seis semanas (3ª cita) de tratamiento. Los resultados se expresan como la media ± DE de cada grupo.

activadas proliferen y sintetizen IgE y estimula la diferenciación de las células T_H2 a células T_H1 a través del factor de transcripción STAT6 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 6*, Transductor de señales y activador de la transcripción 6).^{5,6} La IL-5 es un activador de los eosinófilos y actúa como vínculo entre la activación de las células T y la inflamación eosinofílica. Se ha propuesto que la IL-5 interviene casi exclusivamente en reacciones alérgicas debido a que su receptor está presente sólo en eosinófilos y basófilos, por lo que no se le considera una citocina pleiotrópica.⁷ Por su parte, la IL-13 es una citocina estructuralmente similar a la IL-4; sin embargo, esta citocina posee funciones efectoras únicas que la distinguen de la IL-4 como mediadora central en el pulmón de la inflamación eosinofílica, la secreción de moco y la hiperreactividad de las vías respiratorias durante el asma alérgica.⁸ Por otra parte, la optimización de los esquemas terapéuticos en pacientes con rinitis constituye una necesidad de salud debido al incremento en la prevalencia de la enfermedad, como lo demostró un estudio realizado en 2006 en niños y adolescentes de nuestra ciudad de Morelia, en

el estado de Michoacán, México.⁹ Los antihistamínicos son los fármacos de uso más frecuente en la rinitis alérgica, en tanto que los corticosteroides pueden también ser eficaces para tratar los síntomas de este padecimiento. Sin embargo, como la rinitis persistente es un estado crónico, recidivante y benigno, se deben usar estos fármacos con mucha precaución. Por lo tanto, existe una tendencia a disminuir el tiempo de uso de los esteroides inhalatorios y usar antihistamínicos más potentes, con menos efectos adversos y con efectos antiinflamatorios, lo cual ha despertado el interés en la realización de estudios de eficacia y seguridad comparada de los nuevos antihistamínicos durante la rinitis. A este respecto, múltiples han sido los ensayos clínicos que se han realizado para evaluar la eficacia y seguridad de ebastina 20 mg, ebastina 10 mg y loratadina 10 mg respecto a otros antihistamínicos en pacientes que padecen rinitis alérgica.¹⁰⁻¹⁷ Sin embargo, llama la atención que aun cuando se comparan dosis bioequivalentes de antihistamínicos, los criterios de eficacia no suelen considerar los cambios en los niveles de expresión de moléculas importantes en la fisiopatología de la enfermedad como

Tabla 3. Análisis estadístico de la evolución de los síntomas de rinitis alérgica.

Grupo	Síntoma	Sin fluticasona				Con fluticasona			
		Prueba de Friedman	Prueba de Wilcoxon		Prueba de Friedman	Prueba de Wilcoxon			
			P	P 1ª vs 2ª		P 2ª vs 3ª	P	P 1ª vs 2ª	P 2ª vs 3ª
E20	Rinorrea	0,028	0,024	0,655	0,059	0,042	0,102	0,317	0,038
	Prurito nasal	0,006	0,034	0,157	0,02	0,015	0,059	0,157	0,041
	Estornudo	0,006	0,023	0,317	0,026	0,009	0,038	0,317	0,034
	Obstrucción nasal	0,008	0,102	0,063	0,026	0,006	0,041	0,317	0,026
	Lagrimo	0,004	0,023	0,157	0,023	0,061	0,083	0,317	0,102
	Despertar nocturno	0,135	0,157	1	0,157	0,05	1	0,083	0,083
	Descarga nasal posterior	0,115	0,068	0,564	0,083	0,065	0,414	0,157	0,034
E10	Rinorrea	0,006	0,024	0,025	0,157	0,039	0,041	0,564	0,083
	Prurito nasal	0,032	0,023	0,48	0,043	0,005	0,034	0,046	0,026
	Estornudo	0,006	0,026	0,317	0,039	0,003	0,024	0,317	0,026
	Obstrucción nasal	0,008	0,063	0,024	0,083	0,006	0,026	0,276	0,02
	Lagrimo	0,006	0,025	0,023	0,18	0,097	0,102	0,564	0,102
	Despertar nocturno	0,368	0,18	0,317	0,414	0,097	0,083	0,157	0,317
	Descarga nasal posterior	0,028	0,041	0,414	0,038	0,092	0,18	0,276	0,063
L10	Rinorrea	0,042	0,131	0,045	0,063	0,022	0,059	0,083	0,059
	Prurito nasal	0,092	0,059	0,564	0,157	0,006	0,026	0,564	0,024
	Estornudo	0,003	0,014	0,317	0,02	0,037	0,109	0,18	0,059
	Obstrucción nasal	0,006	0,038	0,18	0,026	0,006	0,034	0,157	0,026
	Lagrimo	0,607	1	0,317	0,317	0,024	0,046	0,157	0,063
	Despertar nocturno	0,007	0,038	1	0,038	0,135	0,111	0,157	0,059
	Descarga nasal posteriores	0,368	0,194	0,157	1	0,015	0,059	0,317	0,034

Análisis estadístico de la evolución de la disminución de los síntomas de rinitis alérgica persistente. Se aplicó la prueba de Friedman para evaluar la significancia estadística de las diferencias intragrupal de los síntomas al inicio del estudio (1ª cita), después de dos semanas (2ª cita) y seis semanas (3ª cita) de tratamiento. Se aplicó la prueba de Wilcoxon para evaluar la significancia estadística de las diferencias intragrupal de los síntomas entre la 1ª cita (sin tratamiento) y la 2ª cita (2 semanas de tratamiento), entre la 2ª cita (2 semanas de tratamiento) y la 3ª cita (6 semanas de tratamiento) o entre la 1ª cita (sin tratamiento) y la 3ª cita (6 semanas de tratamiento), en monoterapia (sin fluticasona) o en terapia combinada (con fluticasona) con un esteroide inhalatorio. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

IL-4, IL-5 e IL-13 y muy poco se ha referido del impacto que tienen las terapias prolongadas con antihistamínicos en el ahorro de esteroides intranasales en pacientes con rinitis alérgica persistente.

En virtud de lo anterior, aunado a que la incidencia de rinitis alérgica es cada vez más frecuente y a que es difícil tener adhesión a tratamientos prolongados, es necesario investigar la eficacia y seguridad de nuevos antihistamínicos administrados solos o en terapia combinada sobre la remisión de los síntomas cardinales de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad clínica de ebastina 20 mg y ebastina 10 mg contra loratadina 10 mg en monoterapia o en combinación con un esteroide nasal en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica persistente.

Pacientes y método

Estudio prospectivo, comparativo, al azar, abierto, con grupos paralelos, en el que se estudió el efecto antialérgico y la seguridad de la terapia con ebastina 10 mg, ebastina 20 mg, loratadina 10 mg, en monoterapia y terapia combinada con un esteroide inhalatorio (fluticasona) en pacientes con rinitis alérgica persistente que acudieron por primera vez a consulta de Alergología entre

enero y noviembre de 2006. El reclutamiento de pacientes fue realizado por alergólogos del Hospital "Vasco de Quiroga" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en la ciudad de Morelia, México. La rinitis alérgica se calificó y evaluó por los especialistas en cada visita médica siguiendo las guías ARIA⁴ para homogeneizar el criterio entre observadores. Los pacientes fueron incluidos al azar en cada grupo según fueran llegando a la consulta de Alergología. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, mayores de 12 años de edad, con diagnóstico de rinitis alérgica persistente y pruebas cutáneas por escarificación positivas a uno o más aeroalérgenos. Los pacientes incluidos en el estudio no padecían ninguna de las siguientes enfermedades: rinitis atrófica, rinitis por sensibilidad al ácido acetilsalicílico, rinitis infecciosa aguda o crónica, sinusitis infecciosa aguda o crónica, asma, desviación septal nasal, pólipos o alteraciones anatómicas estructurales, glaucoma, insuficiencia hepática o renal definida por niveles de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y transaminasa glutámico oxalacética (TGO) más de una y media veces el límite superior normal o bilirrubina total mayor de 2 mg/dl y creatinina sérica mayor de 2,0 mg/dl, sin alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio tales como leucopenia menores de 5000 células/mm³, canti-

Tabla 4. Comparación de la eficacia entre grupos de tratamiento.

Síntomas	Grupos sin fluticasona			Grupos con fluticasona		
	E20 vs. E10 p 3 ^a -1 ^a	E20 vs. L10 p 3 ^a -1 ^a	E10 vs. E10 p 3 ^a -1 ^a	E20 vs. E10 p 3 ^a -1 ^a	E20 vs. L10 p 3 ^a -1 ^a	E10 vs. E10 p 3 ^a -1 ^a
Rinorrea	0,752		0,317			0,564
Prurito nasal				0,076	0,147	0,264
Estornudo	0,346		0,756	0,414	0,519	0,21
Obstrucción nasal		0,197		0,221	0,157	0,543
Lagrimo	0,264		0,157	0,157	0,683	0,317
Despertar nocturno	0,317	0,564	0,157			0,221
Descarga nasal posterior	0,182		0,453		0,114	0,264
	E20 vs. E10 p 3 ^a -2 ^a	E20 vs. L10 p 3 ^a -2 ^a	E10 vs. E10 p 3 ^a -2 ^a	E20 vs. E10 p 3 ^a -2 ^a	E20 vs. L10 p 3 ^a -2 ^a	E10 vs. E10 p 3 ^a -2 ^a
Rinorrea		0,803	0,264	0,157	0,364	0,099
Prurito nasal	0,414	0,317		0,264	0,083	0,564
Estornudo				0,157	0,414	0,617
Obstrucción nasal	0,361	0,709	0,221	0,414	0,157	
Lagrimo	0,414			0,414	0,157	0,617
Despertar nocturno						
Descarga nasal posterior		0,414	0,221			0,114

Comparación de la eficacia clínica entre ebastina 20 mg (E20), ebastina 10 mg (E10) y loratadina 10 mg (L10) en monoterapia (sin fluticasona) o en terapia combinada (con fluticasona). Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las diferencias intergrupales de los síntomas de rinitis alérgica entre la 3ª cita (6 semanas de tratamiento) y la 1ª cita (sin tratamiento) o entre la 3ª cita (6 semanas de tratamiento) y la 2ª cita (2 semanas de tratamiento). Las diferencias se consideraron significativas cuando p<0,05.

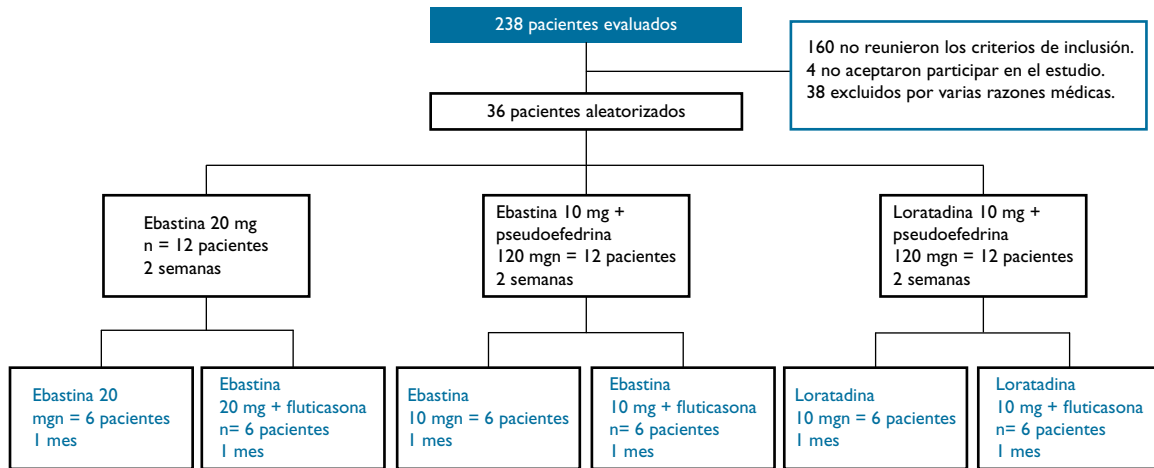


Figura 1. Diseño del ensayo clínico.

dad de plaquetas menor de 100,000/mm³, sin tratamiento para inmunoterapia, o con ketoconazol, eritromicina, cromoglicato o antibiótico en el momento del estudio o ni durante los últimos 30 días previos al inicio de este. Los pacientes incluidos no estaban bajo tratamiento con esteroides intranasales, antihistamínicos orales, cromonas, anticolinérgicos o antileucotrienos 2 meses antes de comenzar la aplicación de los fármacos propuestos en el estudio. El Comité Local de Investigación del Hospital aprobó el protocolo del estudio, y el consentimiento verbal y por escrito fue obtenido de todos los participantes en el estudio. La Figura 1 muestra el diseño del estudio clínico: durante el período de selección (1ª cita, semana 1) se enroló un total de 36 pacientes que reunieron los criterios de inclusión

y que aceptaron participar en el estudio, a los cuales previamente se les realizó la historia clínica y exploración física nasal completas, se evaluaron los síntomas de rinitis, la información de laboratorio y el electrocardiograma. En la primera fase del estudio se lavaron las fosas nasales, para lo cual se le pidió al paciente que se aseara la nariz, se le hizo un disparo de solución salina al 0,9% con un dispensador de *spray* en cada fosa nasal, se dejó la solución durante 5 min, después se hicieron 12 disparos en cada fosa nasal y se recolectó el líquido en un tubo estéril. En esta fase los pacientes se asignaron al azar a 3 grupos: grupo E20 (n=12), el cual recibió 20 mg diarios de ebastina; grupo E10 (n=12), el cual recibió 10 mg diarios de ebastina y 120 mg diarios de pseudoefedrina; grupo L10 (n=12), el

Tabla 5. Evaluación de la seguridad entre grupos de tratamiento.

Pruebas de laboratorio	Grupo E20			Grupo E10			Grupo L10			
	1ª cita	3ª cita	p	1ª cita	3ª cita	p	1ª cita	3ª cita	p	
Sin fluticasona										
BH (%)	Eos	4,85 (0,51)	5,2 (1,37)	0,86	1,55 (0,65)	1,55 (0,46)	0,69	1,6 (3,66)	1,9 (3,81)	0,68
	Neutr	57,4 (9,8)	43 (13,5)	0,06	58,5 (5,31)	34 (5,21)	0,15	52,3 (7,06)	46,1 (23,3)	0,56
PFH (IU/L)	TGO	54,5 (9,45)	57 (16,5)	0,95	98,5 (21,9)	98 (23,7)	0,36	76,5 (36,7)	74,5 (51,1)	0,5
	TGP	30 (5,56)	29,5 (13,4)	0,78	40 (12)	24 (6,35)	0,01	15,5 (5)	15 (8,9)	0,34
CLN (%)	Eos	4,8 (0,41)	2 (0,75)	0,42	2,7 (0,83)	2 (0,75)	0,34	2 (0,75)	1,2 (0,41)	0,39
	Neutr	40 (8,4)	24 (6,34)	0,17	61 (7,31)	52 (6,49)	0,07	51 (5,1)	68,7 (6,31)	0,27
Con fluticasona										
BH (%)	Eos	4,8 (2,97)	5,4 (2,12)	0,76	2,45 (2,7)	2 (2,3)	0,71	1,55 (0,57)	2,15 (1,22)	0,71
	Neutr	48,3 (7,71)	44 (6,1)	0,21	50,6 (4,3)	51,9 (4,2)	0,45	54,4 (7,52)	53,4 (23,2)	0,45
PFH (IU/L)	TGO	2,6 (17,4)	36 (33,1)	0,08	18 (17,2)	14 (11,2)	0,08	29 (8,34)	21,5 (11,9)	0,15
	TGP	55,5 (14,35)	57 (25,3)	0,38	68,5 (31,7)	73 (28,5)	0,38	70 (15,24)	70 (28,19)	0,32
CLN (%)	Eos	5,8 (2,21)	5,2 (1,37)	0,37	2,9 (0,9)	2 (0,75)	0,35	1,2 (0,41)	2,4 (0,8)	0,36
	Neutr	60 (7,25)	58 (9,1)	0,20	52 (7,02)	54 (7,4)	0,22	57 (9,32)	54,6 (7,58)	0,23

Evaluación del perfil de seguridad de los tratamientos con ebastina 20 mg (E20), ebastina 10 mg (E10) y loratadina 10 mg (L10) en monoterapia (sin fluticasona) o en terapia combinada (con fluticasona) con un esteroide inhalatorio. En la biometría hemática (BH) y en el conteo de lavado nasal (CLN) se evaluaron los porcentajes de eosinófilos (Eos) y neutrófilos (Neutr), cuyos valores se expresan como la media \pm DE de cada grupo. En el perfil hepático (PFH) se evaluaron los niveles séricos de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y transaminasa glutámico oxalacética (TGO), las cuales se expresan como la media \pm DE en unidades internacionales de actividad enzimática por litro (IU/L). Para determinar la existencia de diferencias significativas intragrupalas en las pruebas de laboratorio entre la 3ª cita (6 semanas de tratamiento) y la 1ª cita (sin tratamiento), se aplicó la prueba t de Student para muestras pareadas. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

cual recibió 10 mg diarios de loratadina y 120 mg diarios de pseudoefedrina. Estos tratamientos se administraron por dos semanas, y en la tercera semana se analizó la evolución (2ª cita, semana 3). En la segunda fase del estudio se retiró la administración de pseudoefedrina de los grupos E10 y L10 y la mitad de los pacientes de cada grupo fueron reasignados al azar a grupos en los cuales además del tratamiento con los antihistamínicos se les adicionó tratamiento con 100 mg diarios de fluticasona 2 veces al día. Al grupo tratado con ebastina 20 mg y fluticasona se le denominó grupo E20+EI (n=6); al grupo tratado con ebastina 10 mg y fluticasona se le denominó grupo E10+EI (n=6); al grupo tratado con loratadina 10 mg y fluticasona se le denominó grupo L10+EI. Todos los grupos continuaron con cuatro semanas de tratamiento, después de las cuales se lavaron nuevamente las fosas nasales y se realizó la última evaluación (3ª cita, semana 8). Durante la 2ª y 3ª citas se les realizó a todos los pacientes electrocardiograma, exploración física nasal y se calificaron los síntomas de rinitis. Se valoró el grado de apego al tratamiento y se reportaron los eventos adversos referidos voluntariamente por el paciente y la ingestión o administración concomitante de cualquier medicamento. La evaluación de los síntomas (rinorrea, prurito nasal o faríngeo, estornudos, lagrimeo, obstrucción nasal y despertares nocturnos) se hizo con base a tres parámetros (0=ausente, 1=leve, 2=moderado y 3=severo). Se consideró leve el síntoma cuando no se alteraron las actividades diarias del paciente; moderado cuando la intensidad del síntoma trastornó las actividades diarias y severo cuando la intensidad del síntoma impidió la realización de las actividades cotidianas. Durante el momento de las visitas a todos los pacientes se les solicitó que

marcaran en una escala visual analógica la presencia o ausencia total de síntomas: descarga nasal, comezón en la nariz o garganta, estornudos, lagrimeo y nariz tapada.

Pruebas de laboratorio

La biometría hemática se realizó a partir de la sangre total de los pacientes en un analizador hematológico Beckman Coulter LH500. La función hepática se evaluó midiendo en suero las actividades de TGP y TGO mediante un método cinético enzimático en un equipo automatizado Beckman Coulter Synchron CX4. Para realizar la citología nasal, se tomó una muestra de cada fosa nasal con un hisopo, se hizo un frotis en un portaobjetos y, una vez seco, se tiñó con colorante de Wright durante 5 min; posteriormente, se lavó con agua bidestilada durante 5 min y se realizó el conteo diferencial microscópico con el objetivo 100X. Los niveles de citocinas en suero y lavado nasal se determinaron en placas de 96 pozos mediante el método ELISA con kits Biotrak ELISA System para IL-4, IL-5 e IL-13 de humano de la marca Amersham Biosciences (Piscataway, NJ). Las determinaciones se realizaron según las instrucciones del fabricante. Para calcular las concentraciones de citocinas en las muestras, se realizaron curvas estándar en las que se graficó el inverso del logaritmo base 10 de los valores de absorbencia contra las concentraciones correspondientes de citocinas; las curvas presentaron valores de correlación de Pearson de $r=1$. Los electrocardiogramas fueron interpretados por médicos cardiólogos que se desempeñan como profesores de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (Morelia, Mich. México).

Tabla 6. Concentraciones de interleucinas involucradas en la respuesta alérgica en suero y lavado nasal.

Concentración de IL-4 (pg/ml)												
Grupo	Sin fluticasona						Con fluticasona					
	Suero	Suero	p	LN	LN	p	Suero	Suero	p	LN	LN	p
	1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita	
E20	10,04	10,02	0,488	10,04	10,03	0,506	10,03	10,06	0,481	10,04	10,03	0,506
E10	10,03	10,01	0,513	9,02	9,01	0,506	10,1	10,07	0,481	9,06	9,05	0,533
L10	10,03	10,02	0,506	10,03	10,03	0,5	10,11	10,06	0,533	10,04	10,03	0,506
Concentración de IL-5 (pg/ml)												
Grupo	Sin fluticasona						Con fluticasona					
	Suero	Suero	p	LN	LN	p	Suero	Suero	p	LN	LN	p
	1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita	
E20	16,2	30,01	0,004	30,04	16,06	0,003	16,14	16,1	0,527	30,03	16,06	0,003
E10	16,15	30,02	0,02	30,02	16,12	0,003	30,21	30,12	0,5	30,02	16,1	0,003
L10	16,14	16,1	0,527	30,05	16,15	0,003	16,1	16,07	0,52	30,01	16,15	0,003
Concentración de IL-13 (pg/ml)												
Grupo	Sin fluticasona						Con fluticasona					
	Suero	Suero	p	LN	LN	p	Suero	Suero	p	LN	LN	p
	1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita		1ª cita	3ª cita	
E20	16,2	30,01	0,004	30,04	16,06	0,003	16,14	16,1	0,527	30,03	16,06	0,003
E10	16,15	30,02	0,02	30,02	16,12	0,003	30,21	30,12	0,5	30,02	16,1	0,003
L10	16,14	16,1	0,527	30,05	16,15	0,003	16,1	16,07	0,52	30,01	16,15	0,003

Niveles de interleucinas (IL) en suero y lavado nasal (LN) de pacientes tratados con ebastina 20 mg (E20), ebastina 10 mg (E10) y loratadina 10 mg (L10) en monoterapia (sin fluticasona) o en terapia combinada (con fluticasona) al inicio (1ª cita) y al final (3ª cita) del tratamiento. Los resultados se expresan como la media de los niveles de IL-4, IL-5 o IL-13 en pg/ml. Para determinar la existencia de diferencias significativas intragrupalas en los niveles de interleucinas entre la 3ª cita (6 semanas de tratamiento) y la 1ª cita (sin tratamiento), se aplicó la prueba t de Student para muestras pareadas. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

Análisis estadístico

Se realizó la prueba no paramétrica Friedman para k muestras relacionadas para estimar la evolución de los síntomas de manera intragrupal y la prueba Wilcoxon para 2 muestras relacionadas para estimar la evolución de los síntomas de la rinitis de manera intragrupal entre la 1ª y la 2ª cita, la 2ª y la 3ª cita y la 1ª y la 3ª cita. Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes para comparar la eficacia de los tratamientos de manera intergrupar entre la 3ª y la 2ª cita o entre la 3ª y la 1ª cita. Para evaluar el perfil de seguridad de los tratamientos, se realizó la prueba t de Student para muestras pareadas en todos los estudios de laboratorio, comparando de manera intragrupal las medias de las determinaciones al inicio (1ª cita) y al final (3ª cita) del estudio. Se comparó la expresión de citocinas mediante el análisis de medias por la t de Student. Para todos los análisis estadísticos se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS versión 15.0 para Windows (Chicago, IL).

Resultados

Las características demográficas de los pacientes enrolados en el estudio se muestran en la **Tabla 1**.

Al comparar eficacia y seguridad entre los grupos de estudio de la primera fase del ensayo en la que los pacientes recibieron por quince días una de las tres modalidades de tratamiento (ebastina 20 mg, ebastina 10 mg + pseudoefedri-

na 120 mg y loratadina 10 mg + pseudoefedrina 120 mg), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos entre sí respecto de la reducción de cada uno de los síntomas de la rinitis alérgica, aunque se encontró una tendencia no estadísticamente significativa a que pacientes que ingirieron descongestionante tuvieran mayores cambios en la reducción de la obstrucción nasal al ser evaluados quince días después de su uso continuo. Respecto de la seguridad, un paciente del grupo ebastina 10 mg + pseudoefedrina refirió irritabilidad, uno del grupo del grupo loratadina 10 mg + pseudoefedrina 120 mg refirió ligera somnolencia y se encontró una reducción más rápida de la obstrucción nasal y de la rinorrea en los grupos tratados con la combinación de antihistamínico con descongestionante nasal, aunque este no fue uno de los criterios propuestos para evaluar eficacia en este estudio.

La **Tabla 2** muestra la evaluación de los síntomas de rinitis alérgica una vez que los pacientes entraron a la segunda base del estudio, el cambio en la severidad de cada síntoma de rinitis en la segunda parte del ensayo, en relación con los tres diferentes tratamientos: ebastina 20 mg, ebastina 10 mg y loratadina 10 mg en la 1ª cita (inicio del tratamiento), la 2ª cita (15 días después de la 1ª cita) y la 3ª cita (un mes después de la 2ª cita).

Se estimó la evolución de los síntomas en cada grupo de estudio evaluando las diferencias intragrupalas de los síntomas mediante la prueba de Friedman (**Tabla 3**). De los síntomas evaluados (rinorrea, prurito nasal, estornudo, obstrucción nasal, lagrimeo, despertar nocturno y descar-

ga nasal posterior) se encontró que la disminución de todos los síntomas fue estadísticamente significativa en el grupo E20 y E20+EI, a excepción del despertar nocturno ($p=0,135$) y la descarga nasal posterior ($p=0,115$) en el grupo E20, y el lagrimeo ($p=0,061$), el despertar nocturno ($p=0,05$) y la descarga nasal posterior ($p=0,065$) en el grupo E20+EI. En el grupo E10 todos los síntomas disminuyeron de manera estadísticamente significativa excepto el despertar nocturno ($p=0,368$), mientras que en el grupo E10+EI no presentaron significancia estadística la disminución del lagrimeo ($p=0,097$), el despertar nocturno ($p=0,097$) y la descarga nasal posterior ($p=0,092$). En el grupo L10 se observaron diferencias significativas en todos los síntomas excepto en el prurito nasal ($p=0,092$), el lagrimeo ($p=0,607$) y la descarga nasal posterior ($p=0,368$), mientras que en el grupo L10+EI el único síntoma que no mostró disminución estadísticamente significativa fue el despertar nocturno ($p=0,135$).

Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para comparar la eficacia entre los diferentes grupos de estudio en la 1ª, 2ª y 3ª evaluación clínica. En la **Tabla 4** se puede observar que no hubo significancia estadística en las diferencias observadas entre los grupos estudiados, lo que indicó que todos los tratamientos tuvieron la misma eficacia.

En la **Tabla 5** se muestran los resultados de la evaluación del perfil de seguridad de los tratamientos y el análisis estadístico de las medias mediante la prueba t de Student. En ausencia de fluticasona, solo se encontró diferencia significativa en el grupo E10 al comparar los valores de la TGP antes y después de concluir el tratamiento, lo cual se atribuyó a los altos valores de TGP de un paciente del grupo con infección por virus hepatitis A. En los grupos de estudio con esteroide intranasal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las determinaciones realizadas.

Los niveles de IL-4, IL-5 e IL-13 en suero y lavado nasal antes (1ª cita) y al término del tratamiento (3ª cita) se muestran en la **Tabla 6**. Las concentraciones de IL-5 en lavado nasal disminuyeron en casi un 50% de manera significativa ($p=0,003$) en todos los grupos estudiados, mientras que en los grupos E20 y E10, las concentraciones de IL-5 en suero aumentaron casi al doble (E20: $p=0,004$; E10: $p=0,02$) y no se observaron cambios en suero cuando se añadió la fluticasona. En contraste, no se observaron cambios significativos en las concentraciones de IL-13 y de IL-4 bajo ninguna de las condiciones evaluadas.

Discusión

Se ha referido que tanto antihistamínicos en monoterapia como la combinación de estos con descongestionantes son eficaces en la reducción de síntomas de la rinitis, y también se ha señalado que la combinación de antihis-

tamínicos y descongestionantes nasales pueden inducir una mejoría más rápida de los síntomas nasales y oculares que cuando se usa solo antihistamínicos,^{14,15} aunque no es aconsejable el uso de descongestionantes nasales a largo plazo por el riesgo de efectos adversos, entre ellos aquellos sobre sistema nervioso y cardiovascular. En este estudio la coadministración de dosis convencionales, respecto del año en que se realizó el estudio, de antihistamínicos y descongestionante nasal fue similar a la duplicación de la dosis de ebastina en términos de eficacia terapéutica y también de tolerabilidad, aunque debemos mencionar que las combinaciones de antihistamínicos con pseudoefedrina han sido retiradas del mercado mexicano y el lugar de este descongestionante lo ha ocupado fenilefrina en las combinaciones actuales con antihistamínicos.

Respecto de la segunda fase del estudio, los resultados indican que la eficacia y la seguridad de la ebastina en dosis de 20 mg fue similar a la de ebastina 10 mg y loratadina 10 mg sin que la adición de fluticasona representara un beneficio adicional en la reducción de los síntomas de la rinitis alérgica persistente, lo cual fue confirmado por una disminución paralela en todos los grupos en los niveles de IL-5 en lavado nasal. Aun cuando la remisión de los síntomas mostró una tendencia a ser mayor en el grupo tratado con 20 mg de ebastina respecto del grupo tratado con 10 mg de ebastina, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se ha reportado que ebastina 20 mg es más eficaz que ebastina 10 mg y loratadina 10 mg en el manejo de pacientes con rinitis alérgica, el tiempo en el que se obtiene la máxima eficacia es menor comparado al observado con ebastina 10 mg y que su efecto sobre la remisión de los síntomas más importantes de la enfermedad es más duradero que los obtenidos con loratadina.¹⁸⁻²⁰

Por otro lado, la seguridad de ebastina 20 mg, ebastina 10 mg y loratadina 10 mg, fue similar en los tres grupos estudiados, lo cual concuerda con lo referido en otros estudios.^{20,21} Es importante resaltar que la seguridad en los grupos de estudio no se alteró con la adición de fluticasona (1 mes). La media de los valores de TGP en el grupo E10 al inicio del tratamiento resultó más elevada que en los otros grupos, lo cual fue atribuido a que un paciente de 12 años perteneciente a dicho grupo presentó un valor de TGP muy alto en el que se confirmó la infección por virus de la hepatitis A 3 semanas después de haberse concluido el estudio. Por lo tanto, es probable que la diferencia intergrupual respecto del perfil de seguridad podría disminuir si este paciente hubiera sido retirado del ensayo. Otro aspecto por el que la TGP fue más alta en este grupo es que en cada grupo se estudió un pequeño número de casos y, con un valor tan alto de TGP en dicho paciente, era de esperarse una media en el grupo más alta respecto de los grupos L10 y E20. En conjunto, estos datos sugieren que cuando los síntomas de la rinitis alérgica son moderados o

severos, puede incrementarse la dosis de ebastina 10 mg/día a 20 mg/día para aumentar la eficacia del tratamiento al mismo tiempo que se mantiene el perfil de seguridad sin la necesidad de agregar un esteroide intranasal. Este último aspecto implica que las terapias prolongadas con antihistamínicos podrían tener un impacto importante en el ahorro de esteroides intranasales en pacientes con rinitis alérgica persistente, lo cual daría lugar a un mejor apego al tratamiento, un menor costo y una disminución de los efectos adversos relacionados con el uso de corticosteroides. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para poder corroborar esta hipótesis, la cual es de alta relevancia debido a que se ha reportado la preferencia en la prescripción de esteroides por sobre otros fármacos para el tratamiento de los síntomas de enfermedades nasales relacionadas a la rinitis tal como la rinosinusitis.²²

Recientemente se ha demostrado que luego de la infección por virus respiratorios (lo cual es una causa frecuente de exacerbación de alergias respiratorias en niños), aumentan los niveles de cortisol endógeno plasmático que es paralelo a la disminución de la producción de IL-12 e IFN- γ por células mononucleadas de sangre periférica proveniente de los pacientes afectados al igual que el número de células T CD4+ que expresan IFN- γ , el cual es un importante mecanismo de defensa contra virus.²³ Esta disminución de respuestas T_{H1} y posible cambio a una respuesta preponderantemente T_{H2} pudiera asociarse a exacerbaciones de la enfermedad alérgica en pacientes con asma o bronquiolitis y permite sugerir la restricción del uso de esteroides cuando se sospecha que sea un virus el causante de la exacerbación de la enfermedad alérgica.

Un aspecto novedoso de esta investigación es la medición de los niveles de citocinas involucradas en la respuesta alérgica como un criterio en la comparación de la eficacia de los tratamientos con antihistamínicos y fluticasona en la rinitis alérgica. A este respecto, la eficacia similar de todos los tratamientos, medida como la disminución en la severidad de los síntomas de la rinitis, fue paralela a la disminución de los niveles de IL-5 en lavado nasal en todos los grupos experimentales. Se ha observado que los niveles de IL-5 aumentan de manera paralela a la aparición de los síntomas de rinitis alérgica después de la exposición a un alérgeno ambiental y que el tratamiento intranasal con fluticasona disminuye los niveles de IL-5 y los síntomas de la reacción alérgica durante la fase tardía.²⁴ Lo anterior concuerda con la disminución de los niveles de IL-5 y la remisión de los síntomas de la rinitis observada en este estudio en presencia de dicho esteroide. Sin embargo, en este estudio el tratamiento con ebastina redujo significativamente los niveles de IL-5 en lavados nasales y la adición de fluticasona no causó una disminución estadísticamente significativa adicional de los niveles de IL-5 en lavado nasal. Por lo tanto, la disminución en los niveles de IL-5 en mo-

noterapia con ebastina podría estar también relacionada con los efectos inhibitorios de este fármaco sobre la proliferación de células T y la disminución de la producción de IL-5 observada durante ensayos *in vitro*.²⁵

La concentración de IL-5 aumentó en suero de pacientes tratados en monoterapia con ebastina 20 mg y ebastina 10 mg, mientras que en los grupos tratados con fluticasona no se observaron cambios en los niveles de esta citocina en suero. Al respecto, se ha reportado que el uso de esteroides inhalatorios no modifica los niveles séricos de IL-5 en pacientes atópicos²⁶ ni suprime la producción de esta citocina por las células mononucleadas de sangre periférica,²⁷ pero desde el conocimiento de los autores de este artículo, no existen reportes previos acerca del efecto de los antihistamínicos H1 en los niveles séricos de IL-5. Por lo tanto, la medición de los niveles de IL-5 en lavado nasal fue el marcador molecular más confiable para evaluar la eficacia clínica de la terapia farmacológica contra la rinitis alérgica en comparación con la medición sérica y en lavado nasal de IL-4 e IL-13. Asimismo, los niveles de IL-13 y de IL-4 no se modificaron ni en suero, ni en lavado nasal en ninguno de los grupos de estudio, lo cual impide relacionar estos marcadores con la eficacia clínica y con la seguridad de los antihistamínicos evaluados. Lo anterior posiblemente también está relacionado con el hecho de que la expresión de un determinado tipo de citocina en células mononucleadas de sangre periférica durante las respuestas alérgicas depende de la naturaleza del alérgeno, como lo demostró un estudio donde se observó que los alérgenos de tipo fúngico favorecen la expresión de IL-13 sobre la de IL-4 e IL-5 en cultivos de células mononucleadas de sangre periférica de sujetos con rinitis alérgica y prueba cutánea positiva a hongos alérgicos.²⁸ Sin embargo, dada la heterogeneidad de nuestro grupo de estudio, los resultados de este estudio sugieren que la cantidad de IL-5 en lavado nasal podría ser independiente del tipo de alérgeno al cual el paciente esté hipersensibilizado.

Varios antihistamínicos de segunda generación tienen propiedades farmacológicas antialérgicas independientes de la acción sobre receptores histaminérgicos H₁. Esto es importante en el tratamiento de enfermedades alérgicas en las que el bloqueo de las acciones dependientes de histamina no es suficiente.²⁹⁻³¹ La identificación de antagonistas de receptores H₁ que posean actividades inmunorreguladoras adicionales al efecto antihistamínico aportará mucho al desarrollo de nuevos fármacos inmunomoduladores capaces de modular el desequilibrio T_{H1}/T_{H2} y que tengan como blanco a linfocitos T_{H2}.³²⁻³⁴ Ebastina inhibe la proliferación de células T y la producción por estas de interleucinas T_{H2} (IL-4 e IL-5) pero también inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α) por macrófagos y la migración de células T en voluntarios sanos.²⁵

En conclusión, los resultados indican que ebastina 20 mg/día, ebastina 10 mg/día y loratadina 10 mg/día poseen la misma eficacia y seguridad independientemente de la presencia de fluticasona, por lo cual la terapia con un esteroide inhalatorio debe considerarse en función de la relación costo-beneficio sobre el paciente y la susceptibilidad de este a los efectos adversos de los esteroides usados para el tratamiento sintomático de la rinitis; por otro lado, la opción de duplicar de antihistamínicos, en este caso ebastina, puede ser una alternativa terapéutica para reducir o evitar el uso tanto de esteroides nasales como de descongestionantes.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología, Morelia, Michoacán, México, por brindar financiamiento parcial al estudio a través del “Proyecto RA-Ebastina-Loratadina/Fluticasona 06/08”.

Abstract

Background and objective. To compare the efficacy and safety of ebastine 20 mg, ebastine 10 mg and loratadine 10 mg in monotherapy or combined therapy with fluticasone on the treatment of persistent allergic rhinitis and its relationship with the levels of TH2 cytokines.

Subjects and method. An open, prospective, comparative,

randomized, parallel-group study, in 36 patients diagnosed with persistent allergic rhinitis and assigned to three groups: ebastine 20 mg (n=12), ebastine 10 mg-pseudoephedrine 120 mg (n=12) and 10 mg loratadine-pseudoephedrine 120 mg and later they were reassigned to 6 groups in which were treated with 20 mg ebastine, ebastine 10 mg or 10 mg loratadine in monotherapy or in combination therapy with nasal fluticasone. After each phase were scored rhinitis symptoms, and to assess safety were performed blood count, liver function tests and ELISA for IL-4, IL-5 and IL-13.

Results. There were no significant differences among the different groups of study in the tests achieved to evaluate the efficacy and safety of the treatments. It was observed at the end of the study a significant decrease (p=0,003) in IL-5 levels from nasal wash fluid from the patients of all groups.

Conclusions. Doubling the dose of 20 mg ebastine was as safe and effective as the combination of half this dose (10 mg with nasal decongestant). Co-administration with fluticasone not improve the efficacy of treatment of allergic rhinitis with antihistamines and could be recommended as second option in cases of poor response. Treatment with 20 mg ebastine, ebastine-loratadine 10 mg and 10 mg showed similar safety profile and efficacy.

Key words: allergic rhinitis, efficacy, safety, loratadine, ebastina, fluticasone, clinical trial, interleukine 4, interleukine 5, interleukin 13.

Bibliografía

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008;63:8-160.
- Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991;325:860-869.
- Fleming DM, Crombie, LD. Prevalence of hay fever in England and Wales. *Br Med J* 1987;294:279-283.
- Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma (ARIA). [citado 1º de diciembre de 2006]. Disponible en: <http://www.whiar.org/>
- Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, Ryan JJ, Paul WE. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol* 1999;17:701-738.
- Takeda K, Tanaka T, Shi W, Matsumoto M, et al. Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature* 1996;380:627-630.
- Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, Till SJ, Kay AB, Durham SR. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:704-708.
- Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003;21:425-456.
- Rodríguez-Orozco AR, Pérez-Sánchez AG, Cardoso-Alonso SA, Reyes-Retana A. Prevalencia comparada de asma y rinitis alérgica entre niños y adolescentes michoacanos provenientes de escuelas públicas de Morelia. *Revista de Investigación Clínica* 2007;59:90-92.
- Wiseman LR, Faulds D. Ebastine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996;51:260-277.
- Antepará I, Jauregui I, Basomba A, Cadahia A, Feo F, García JJ, Gonzalo MA, Luna I, Rubio M, Vázquez M. Investigation of the efficacy and tolerability of azelastine nasal spray versus ebastine tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:9-16.
- Ifina NI, Balabolkin II, Blokhin BM, Goriachkina LA, Kolganova NA, Pampura AN, Sidorenko IV. Ebastine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ter Arkh* 1998;70:79-81.
- Luria X. Comparative clinical studies with ebastine: efficacy and tolerability. *Drug Saf* 1999;21:63-67.
- Paz Martínez D, Rosales Parra E. Evaluación comparativa del astemizol-pseudoefedrina y loratadina-pseudoefedrina en niños con rinitis alérgica. *Rev Alergia Méx* 1995;42(6):105-108.
- Rodríguez-Orozco AR, García Chávez L. Eficacia y seguridad comparada de antihistamínicos en rinitis alérgica. *Rev Mex Cienc Farmac* 2007;38(3):39-51.
- Guadano EM, Serra-Batles J, Meseguer J, Castillo JA, De Molina M, Valero A, Picado C; Rupatadine Study Group. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004;59:766-771.
- Moinuddin R, deTineo M, Maleckar B, Naclerio RM, Baroody FM. Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadine-montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:73-79.
- Bousquet J, Gaudano EM, Palma Carlos AG, Staudinger H. A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Multicentre Study Group. *Allergy* 1999;54:562-8.
- Ratner P, Hampel F Jr, Van Bavel J, Howland W 3rd. Efficacy and safety of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:371-379.
- Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1101-1107.
- Storms WW. Clinical studies of the efficacy and tolerability of ebastine 10 or 20 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the US. *Drugs* 1996;52:20-25.
- Páez BYL, Río NBE, Lerma OL, Sienra MJLL. Comparación de 4 extractos alérgicos para el diagnóstico de hipersensibilidad tipo 1 en niños con rinitis alérgica en el HIM FG. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2002;11:16-20.
- Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Díaz PV. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics* 2006;117:878-86.
- Garrelts IM, De Graaf-in 't Veld T, Nahori MA, Vargafig BB, Gerth van Wijk R, Zijlstra FJ. Interleukin-5 and eosinophil cationic protein in nasal lavages of rhinitis patients. *Eur J Pharmacol* 1995;275:295-300.
- Nori M, Iwata S, Munakata Y, Kobayashi H, Kobayashi S, Umezawa Y, Hosono O, Kawasaki H, Dang NH, Tanaka H, Shiohara T, Morimoto C. Ebastine inhibits T cell migration, production of Th2-type cytokines and proinflammatory cytokines. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1544-1554.
- Joseph J, Benedict S, Safa W, Joseph M. Serum interleukin-5 levels are elevated in mild and moderate persistent asthma irrespective of regular inhaled glucocorticoid therapy. *BMC Pulm Med* 2004;4:2.
- Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN. Inhaled budesonide decreases airway inflammatory response to allergen. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:883-890.
- Ruiz Reyes H, Rodríguez OrozcoAR, Sánchez Nafarrate S. Expresión de IL-4, IL-5 e IL-13 durante la respuesta inmunitaria in vitro a alérgenos fúngicos en individuos sensibilizados. *Revista Alergia México* 2008;55:181-188.
- Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, Pujols L, Valero A, Xaubet A, Bernal-Sprekelsen M, Picado C. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clin Exp Allergy* 2006;36:52-58.
- Xia Q, Yang S, Zhang SQ, Chen B, Wang DB, Zhu QX, Wang Y, Yan KL, He PP, Zhang XJ. The effect of mizolastine on expression of vascular endothelial cell growth factor, tumor necrosis factor-alpha and keratinocyte-derived chemokine in murine mast cell, compared with dexamethasone and loratadine. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:165-170.
- Kanai K, Asano K, Watanabe S, Kyo Y, Suzuki H. Epinastine hydrochloride antagonism against interleukin-4-mediated T cell cytokine imbalance *in vitro*. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:43-52.
- Wegmann M. Th2 cells as targets for therapeutic intervention in allergic bronchial asthma. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:85-100.
- Caramori G, Groneberg D, Ito K, Casolari P, Adcock IM, Papi A. New drugs targeting Th2 lymphocytes in asthma. *J Occup Med Toxicol* 2008;3 (Suppl. 1):S6:1-29.
- Okamoto T, Iwata S, Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Histamine H1-receptor antagonists with immunomodulating activities: potential use for modulating T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine imbalance and inflammatory responses in allergic diseases. *Clin Exp Immunol* 2009;157:27-34.