

11220

9



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

*"EFECTO DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN LA INHIBICION DE LAS
PRUEBAS CUTANEAS EN PACIENTES ALERGICOS"*

TESIS DE POSTGRADO

PRESENTA:

Dr. JAIME RODRIGUEZ CASTELLON

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

ASESOR:

Dr. MARTIN BECERRIL ANGELES



IMSS

MEXICO, D.F.

Octubre del ~~2000~~

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicada a:

Mi esposa
Jaime Eduardo.
A los que siempre creyeron en mí
A mis Maestros

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

**EFECTO DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN LA INHIBICION
DE LAS PRUEBAS CUTANEAS EN
PACIENTES ALERGICOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**

PRESENTA:

DR. JAIME RODRIGUEZ CASTELLON.

Colaboradores:

Dr. Guillermo Domínguez

Dr. José Luis López

MEXICO D.F. OCTUBRE DEL 2000

TITULO DE TESIS:

**EFFECTO DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN LA INHIBICIÓN DE LAS
PRUEBAS CUTANEAS EN PACIENTES ALERGICOS.**

Estudio comparativo, experimental, longitudinal, prospectivo, prolectivo, en un hospital de tercer nivel.

Número de registro de tesis : 2000-690-0040

Dr. Jesús Arenas Osuna.

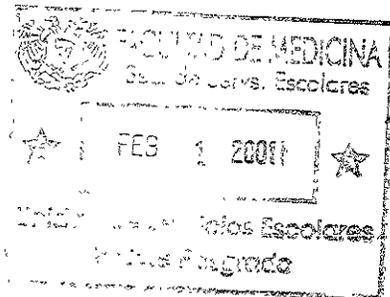
Jefe de División de Educación e Investigación Médica.

Dr. Jaime Mejía Ortega

Titular del Curso Universitario de Especialización en Alergia e Inmunología Clínica.

Dr. Jaime Rodríguez Castellón

Tesista



RESUMEN

"Efecto de los antihistamínicos en la inhibición de las pruebas cutáneas en pacientes alérgicos."

INTRODUCCION.

Para establecer el diagnóstico de enfermedades alérgicas es necesario contar con resultados confiables de las pruebas cutáneas con alérgenos (PCA). Los antihistamínicos inhiben en grado variable las PCA. Existe poca información acerca del grado de inhibición de las PCA por uso de antihistamínicos en sujetos alérgicos.

OBJETIVO.

Comparar el grado de inhibición de las PCA entre cinco antihistamínicos y placebo en pacientes alérgicos.

MATERIAL Y METODO.

Se incluyeron 60 pacientes, asignados aleatoriamente, 10 por cada grupo (clorfeniramina, loratadina, astemizol, hidroxicina, ketotifeno y placebo), de ambos sexos, con edades entre 6 y 52 años y diagnóstico clínico de rinitis alérgica y/o asma (historia clínica, citología nasal, biometría hemática completa y PCA con técnica de prick, positivas a *Dermatophagoides pteronnyssinus* (Dpt) 10.000 UA/ml, e histamina). Los pacientes tomaron los medicamentos a las dosis diarias convencionales durante 10 días. Las PCA se aplicaron los días 0, 3 y 9. Los resultados se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión y análisis multivariado con el programa SPSS.

RESULTADOS.

El promedio de edad fue de 15.6 ± 12.2 , con diferencia intergrupala ($p < 0.04$). El día 0 el promedio en mm de la roncha con la histamina fue de 6.7 y con Dpt 9.8, el día 3 con histamina 5.2, con Dpt 7.5, el día 9 con histamina 4.2 y Dpt 5.9. La reducción porcentual de la roncha con Dpt con astemizol al día 3 fue de 55% y al 9 de 33% ($p < 0.0001$), loratadina 56% y 24% ($p < 0.0001$), clorfeniramina 68% y 68% ($p < 0.0001$), hidroxicina 72% y 53% ($p < 0.0001$), ketotifeno y placebo sin cambios, en el caso de la histamina con astemizol al día 3 de 50% y al 9 de 38% ($p < 0.0001$), loratadina 66% y 38% ($p < 0.0001$), clorfeniramina 71% y 45% ($p < 0.0001$), hidroxicina 74% y 52% ($p < 0.0001$), ketotifeno y placebo sin cambios.

CONCLUSION.

Entre el grupo de antihistamínicos probados se observó una reducción significativa de las PCA a partir del tercer día, excepto para el ketotifeno y el placebo. El uso de estos antihistamínicos, excepto ketotifeno, por tres días o más puede ocasionar resultados falsos negativos de las pruebas cutáneas con alérgenos.

Palabras clave: Antihistamínicos, Histamina, *Dermatophagoides* prick

ABSTRACT

"Comparative effect of antihistamines in the inhibition of skin test in allergic patients".

INTRODUCTION.

Reliable results of allergen skin tests are mainstay in diagnosing allergic diseases. Antihistamines inhibit in a variable degree skin test reactivity. Reports about inhibitory action of skin test in allergic patients with current use of antihistamines are incomplete.

OBJECTIVE.

To compare the degree of inhibition on allergen skin test between five antihistamines and placebo in allergic patients.

PATIENTS AND METHODS.

Sixty allergic patients were included, 6 to 52 years-old, of both genders, randomly assigned, ten by each group (chlorpheniramine, loratadine, astemizole, hydroxyzine, ketotifen and placebo) and with clinical diagnoses of allergic rhinitis and/or asthma. Additionally we made nasal cytology, CBC and prick test with D pteronyssinus (Dpt) 10 000 AU/ml, histamine and negative control. Patients took antihistamines at conventional doses for 10 days, simultaneously skin test were performed at 0,3 and 9 days. Results were analyzed by descriptive statistics and ANOVA in a SPSS software program.

RESULTS.

The patients age-average was 15,6 years \pm 12. In all groups, at day 0 wheal average (mm) with histamine was 6.7 and Dpt 9.8, at day 3 with histamine 5.2 and Dpt 7.5, at 9 day with histamine 4.2 and Dpt 5.9. In the astemizole group the percent reduction of Dpt-wheal induced was 50% at day 3, and at day 9 of 38% ($p < 0.0001$); with loratadine 66% and 38% ($p < 0.0001$); with chlorpheniramine 71% and 45% ($p < 0.0001$); hydroxyzine 74% y 52% ($p < 0.0001$); with ketotifen and placebo with no changes.

CONCLUSIONS.

We observed a significative reduction in skin test response in all antihistamines tested, since the third day, except for ketotifen. The concomitant intake of these drugs, except ketotifen, for 3 or more days can cause false negative results in skin testing and missing allergic diagnosis.

Key words: antihistamines, histamine, dermatophagoides, prick.

INTRODUCCION

Es evidente que uno de los logros más importantes dentro de la terapéutica alérgica es el uso de antihistamínicos. (6)

Estos se han convertido en parte del tratamiento de las enfermedades alérgicas, por lo que su desarrollo ha sido relativamente rápido en relación a otros medicamentos; y esto a su vez han originado nuevas generaciones de antihistamínicos, cuya característica diferencial entre ellos es su baja actividad sobre el SNC, toxicidad, vida media y potencia, farmacológica para inhibir a los autocoides naturales, los cuales se liberan en forma vertiginosa y con estímulos mínimos en pacientes con diátesis alérgica (7)

Por otra parte una de las herramientas más importantes en el escrutinio diagnóstico del paciente alérgico son las pruebas cutáneas y el método por punción es el más usado (2) dadas sus características del ser poco molesto para el paciente, además de buena sensibilidad, precisión y poco riesgo de inducir reacciones sistémicas.

El uso de nuevos antihistamínicos no sedantes ha sustituido a los de primera generación y los estudios sobre la reactividad cutánea han sido variables (5)

La inmunología explica las diferentes formas mediante las cuales el cuerpo se defiende de los agentes infecciosos y de otras sustancias extrañas a su ambiente. Para este fin, son múltiples las células implicadas en estos mecanismos, generadas todas en su totalidad por un precursor mieloide.

La alergia esta caracterizada por una respuesta inmune nociva desencadenada por un antígeno externo normalmente no patógeno, pero que en una persona genéticamente predispuesta así como sensibilizada en forma previa, traducirá clínicamente un proceso inflamatorio agudo secuencial y amplificado que se inicia en segundos o minutos, a consecuencia de la desgranulación de mastocitos y basófilos. La histamina es el producto principal de la activación de la respuesta alérgica, este autacoide es el principal en la respuesta alérgica en su fase temprana . Los antihistamínicos compiten por el receptor de histamina, de ahí su uso terapéutico en la alergia. Existen pocos estudios comparativos entre antihistamínicos que nos permitan diferenciar el tiempo de inhibición para cada uno de estos en las pruebas cutáneas en el diagnóstico del paciente alérgico. (4)

En nuestro país no se cuenta con un estudio diseñado, con este fin, objetivo último del presente estudio

MATERIAL Y METODO

Se presentó el protocolo de investigación ante el comité local de investigación del HECMR el cual fue aprobado. Se seleccionaran a pacientes con diagnóstico clínico, de laboratorio y por pruebas cutáneas de rinitis alérgica, asma o ambas. Todos ellos con aprobación del consentimiento informado, y captados todos en el Servicio de Alergia e Inmunología de la unidad de consulta externa del HECMR, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

Consentimiento informado del paciente diagnóstico clínico y por pruebas cutáneas de rinitis alérgica perenne y asma alérgica (*Dermatophagoides* sp), con desarrollo de síntomas por exposición a alérgenos, ambos sexos y mayores de 6 años

Los criterios de no inclusión fueron: Uso de medicamentos que inhiben la respuesta cutánea (inhibidores H2, antidepresivos, esteroides, inmunomoduladores anticonvulsivantes), agudización de su entidad de base en el momento de la prueba, dermatografismo positivo o urticaria, enfermedad hepática renal, cardiopatía, neoplasia, alergia a antihistamínicos, dermatosis universales, embarazo, inmunodeficiencia o auto inmunidad, desnutrición, tuberculosis, inmunoterapia previa o actual

Dentro de los criterios de eliminación se contempló:

Agudización de su enfermedad alérgica, reacción a diversos medicamentos, reacción sistémica con la prueba cutánea, uso de esteroides y antihistamínicos por agudización de la enfermedad, que no complete el estudio o que no acuda consecutivamente por 72 horas.

A los pacientes se les realizaron pruebas cutáneas por prick en el antebrazo diestro, con histamina estandarizada 1mg/ml como control positivo así como con extracto estandarizado de *Dermatophagoides pteronissinus* marca Bayer (la histamina fue glicerizada al 50%).

Los pacientes se asignaron al azar en grupos de 10 pacientes consistentes en, placebo, clorfeniramina, loratadina, astemizol, hidroxicina, ketotifeno. A todos se les realizó prick basal, 3 y 9 días.

Los pacientes recibieron el fármaco desde el primer día de asignación al grupo tomando una tableta diaria por 10 días (clorfeniramina 4 mg, loratadina 10 mg, hidroxicina 10 mg, ketotifeno 1 mg diario, astemizol 10 mg diarios.)

La reacción se midió como el promedio del diámetro mayor y menor de la roncha en mm y se leyó a los 20 minutos de aplicación; se considero la inhibición como la disminución del 75% de su valor basal.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó análisis descriptivo a través de los siguientes parámetros estadísticos:

Univariado: se realizó media, moda, desviación estándar, porcentajes y proporciones

Bivariado: ANOVA para comparar media de 2 o más grupos en relación al tiempo de inhibición e intensidad de la respuesta en mm en relación al tiempo. Chi cuadrada para comparar proporciones de respuesta de cada paciente sea positiva, negativa o inhibida a los 0, 3 y 9 días

Multivariado: análisis de regresión múltiple para control de las variables de confusión

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 60 pacientes, a los cuales se les administro placebo, astemizol, loratadina, clorfeniramina, ketotifeno e hidroxicina, en cuanto a la edad se observo diferencia significativa intergrupala ($p < 0.04$)

En relación al sexo la distribución fué proporcional ($p = 0.302$)

Se realizó una prueba de histamina basal y observamos un tamaño de la pápula en mm. de 5.4 ± 2.7 para placebo, 8.2 ± 3 para astemizol, 6.85 ± 2.6 para loratadina, 5.85 ± 3.4 para clorfeniramina, 7.9 ± 3.3 para ketotifeno, 6.55 ± 3.3 para hidroxicina, con un tamaño inicial homogéneo $p = 0.296$

En la prueba basal para Dermatophagoides se documentó un tamaño de la pápula (en mm) de 7.6 para placebo, 8.35 para astemizol, 10.15 para loratadina, 6.8 para clorfeniramina, 12.1 para ketotifeno, 13.9 para hidroxicina: encontrando un mayor tamaño de la pápula para hidroxicina y un menor tamaño para clorfeniramina ($p = 0.025$)

En relación a las características basales, los pacientes presentaron diferencia en relación a la edad y la respuesta basal de Dermatophagoides, por lo que se evaluó la influencia de estas sobre los resultados finales en el análisis multivariado (ver tabla 1).

INTENSIDAD DE LA INHIBICION DE HISTAMINA

Se evaluó el tamaño de la pápula los días 0, 3 y 9 .

Lo anterior no documento variación en el tamaño de la pápula para los grupos placebo y ketotifeno a diferencia de los grupos astemizol, loratadina, clorfeniramina e hidroxicina, con disminución del tamaño de la pápula desde el tercer al noveno día ($p < 0.0001$) ver tabla 2.

INTENSIDAD DE LA INHIBICION DE DERMATOPHAGOIDES

Se evaluó el tamaño de la pápula los días 0, 3 y 9 días , sin observar variación en los grupo placebo y ketotifeno, a diferencia de los grupos astemizol, clorfeniramina, ketotifeno e hidroxicina reportando disminución en el tamaño de la pápula desde el tercer al noveno día ($p < 0.0001$) ver tabla 3

DURACIÓN DE LA INHIBICIÓN PARA HISTAMINA.

Se evaluó el tiempo de la inhibición para cada uno de los grupos, reportando cero días para placebo, 8.1 para astemizol, 8.1 para loratadina, 8.1 para clorfeniramina, 1.8 para ketotifeno y 5.7 para hidroxicina. El que menor duración tuvo fue ketotifeno ($p= 0.0001$) y posteriormente hidroxicina con ($p= 0.161$) ver tabla 4

TIEMPO DE INHIBICIÓN DE DERMATOPHAGOIDES

Se evaluó el tiempo de inhibición de Dermatophagoides para cada uno de los grupos encontrando 0 días para placebo, 8.1 para astemizol, 8.4 para loratadina, 6.3 para clorfeniramina, 0 días ketotifeno y 7.2 para hidroxicina. El que menor días tuvo de inhibición fué ketotifeno ($p= 0.0001$).

En el análisis multivariado se ajustó por edad y tamaño de la pápula basal para Dermatophagoides documentando influencia por edad 0.063 y para el tamaño de la pápula 0.05, probablemente exista un error tipo 2 por el tamaño de la muestra.

Se realizó correlación entre la edad y el tiempo de inhibición documentando una correlación positiva $r= 0.282$ con $p= 0.028$, no documentándola para el tamaño de la roncha $r= 0.041$ con $p= 0.741$.

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES:

VARIABLE	PLACEBO	ASTEMIZOL	LORATADINA	CLORFENIRAMINA	KETOTIFENO	HIDROXICINA	VALOR DE p
EDAD	14.9+-9.8	23.8+- 16.07	21.50+- 16.78	9.20+- 2.66	11.60+- 7.53	12.7+- 9.87	0.04*
SEXO M/F	7/3	4/6	6/4	4/6	7/3	6/4	0.302
DIAGNOSTICO	2	4	4	2	2	2	.350
ASMA	3	3	3	5	2	3	.350
RINITIS	5	3	3	3	6	5	.350
AMBOS							
HISTAMINA BASAL	5.4+-2.7	8.20+-3.0	8.5+-2.6	5.85+-3.4	7.9+-3.3	6.55+-3.3	0.296
DERMATOFAGOIDE BASAL	7.60+-6.0	8.35+-3.2	10.15+-5.2	6.80+-5.3	12.10+-5.4	13.90+-6.8	0.025*

TABLA 2 TAMAÑO DE LA PÁPULA POR GRUPO EN RELACIÓN AL TIEMPO (CON HISTAMINA) INTENSIDAD DE LA INHIBICIÓN

GRUPO	HISTAMINA BASAL	HISTAMINA 3 DIAS	HISTAMINA 9 DIAS	VALOR DE p
PLACEBO	5.4±2.7	5.8±2.1	5.7±2.8	NS
ASTEMIZOL	8.20±3.0	4.15±1.4	3.158±1.63	0.0001
LORATADINA	6.85±2.6	4.50±2.7	2.60±1.41	0.0001
CLORFENIRAMINA	5.85±3.4	4.10±3.03	2.65±2.10	0.001
KETOTIFENO	7.9±3.3	8.25±3.03	8.15±3.04	NS
HIDROXICINA	6.55±3.3	4.85±2.73	3.40±2.50	0.0001

TABLA 3 TAMAÑO DE LA PAPULA POR GRUPO EN RELACIÓN AL TIEMPO CON DERMATOPHAGOIDES (DFG) INTENSIDAD DE LA INHIBICIÓN.

GRUPO	DFG BASAL	DFG 3 DIAS	DFG 9 DIAS	VALOR DE p
PLACEBO	57.0±6.0	57.85±6.03	7.60±5.27	NS
ASTEMIZOL	8.35±3.2	4.55±3.35	2.75±2.59	0.0001
LORATADINA	10.15±5.2	5.70±2.85	2.40±2.11	0.0001
CLORFENIRAMINA	6.80±3.5	4.60±2.64	3.25±2.09	0.001
KETOTIFENO	12.10±5.4	12.70±5.11	12.5±4.11	NS
HIDROXICINA	13.90±6.8	10.05±6.46	7.35±4.18	0.0001

Tabla 4 duración de la inhibición para histamina (días)

Variable	Placebo	Astemizol	Loratadina	Clorfeniramina	Ketotifeno	Hidroxicina	Valor de p
HISTAMINA	0	8.10+-2.85	8.10+-2.85	8.10+-2.85	1.8+-2.1	5.7+-4.35	0.0001

Tabla 5 tiempo de inhibición para dermatofagoides (días)

Variable	Placebo	Astemizol	Loratadina	Clorfeniramina	Ketotifeno	Hidroxicina	Valor de p
DFG	0	8.10+-2.85	8.4+-1.9	6.3+-4.3	0	7.2+-3.79	0.0001

CONCLUSION

Se documenta en este estudio que de los fármacos evaluados sólo el ketotifeno no afecta la intensidad de la respuesta y presenta el menor tiempo de inhibición.

El uso consecutivo a dosis convencionales de los antihistamínicos evaluados por tres días o más alteran la reactividad cutánea en forma significativa, a excepción del ketotifeno

DISCUSIÓN Y ANALISIS

Encontramos que de los antihistamínicos probados todos ellos muestran influencia importante sobre la intensidad y duración de la inhibición en las pruebas cutáneas a excepción del ketotifeno.

Se incluyeron pocos pacientes y sus características basales fueron diferentes para edad y Dermatophagoides, que aunque se incluyeron en el multivariado sería motivo de más investigación. Se propone realizar estudios a más largo plazo para documentar el tiempo de inhibición de los demás fármacos

Se documenta que de los fármacos evaluados sólo el ketotifeno no afecta la intensidad de la respuesta y presenta menor tiempo de inhibición.

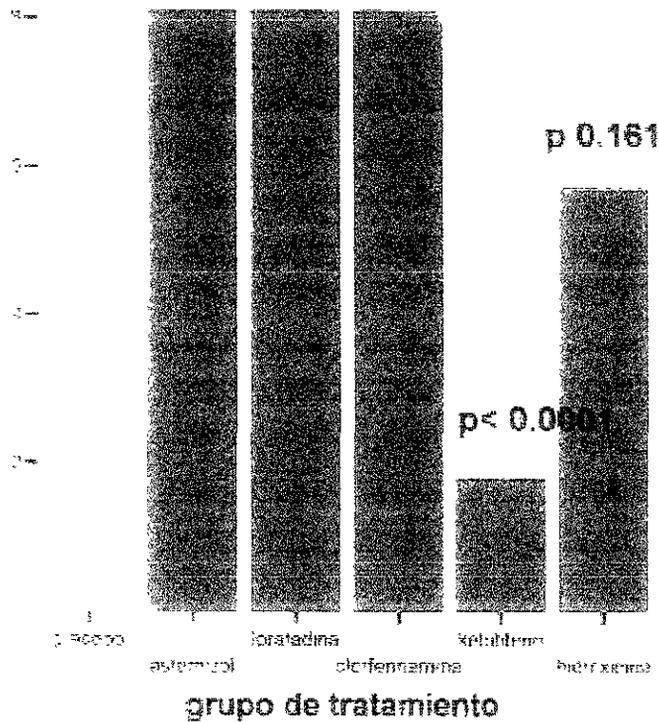
Los resultados obtenidos nos muestran que la mayoría de los antihistamínicos probados tienen la potencia suficiente para inhibir la reactividad cutánea en forma importante a partir del tercer día, aún los fármacos de latencia larga así como los de rápida acción

Hay poca investigación con los cuales podemos contrastar nuestros resultados, y en nuestro país al menos no se cuenta con estudios diseñados con esta finalidad, y los que hay solo incluyen un fármaco, con pocos pacientes o con mezcla de pacientes alérgicos y no alérgicos por lo que tienen limitaciones en su validez.

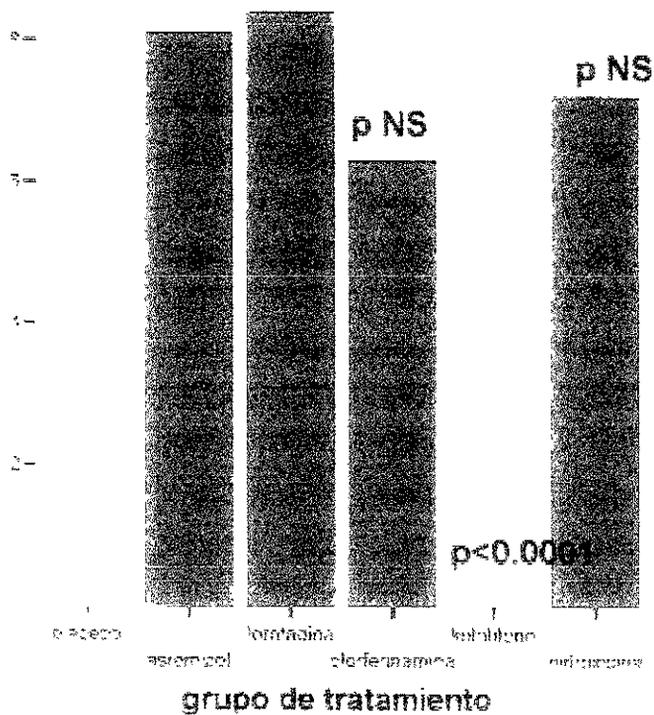
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

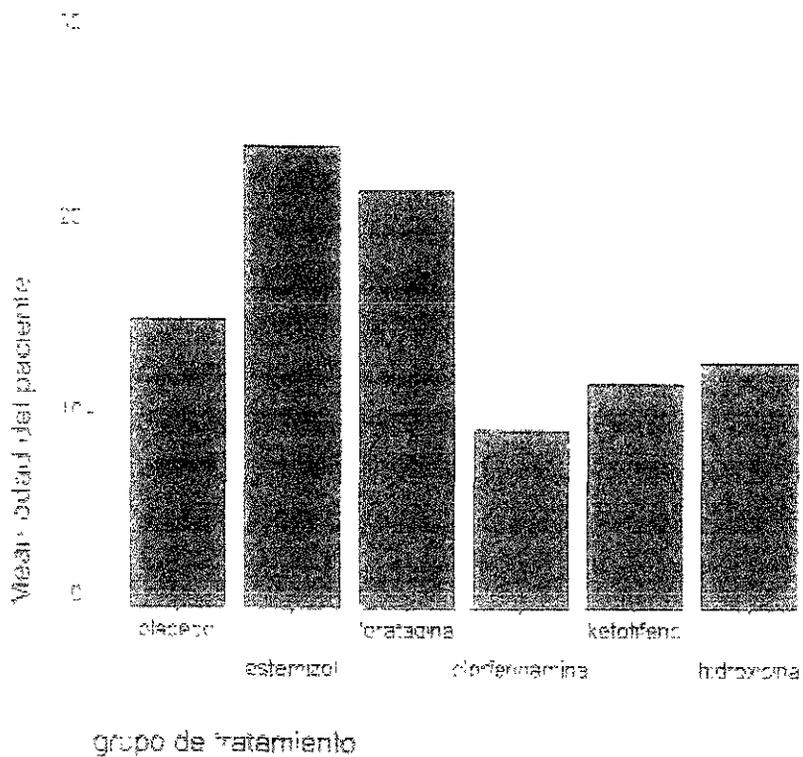
ANEXOS

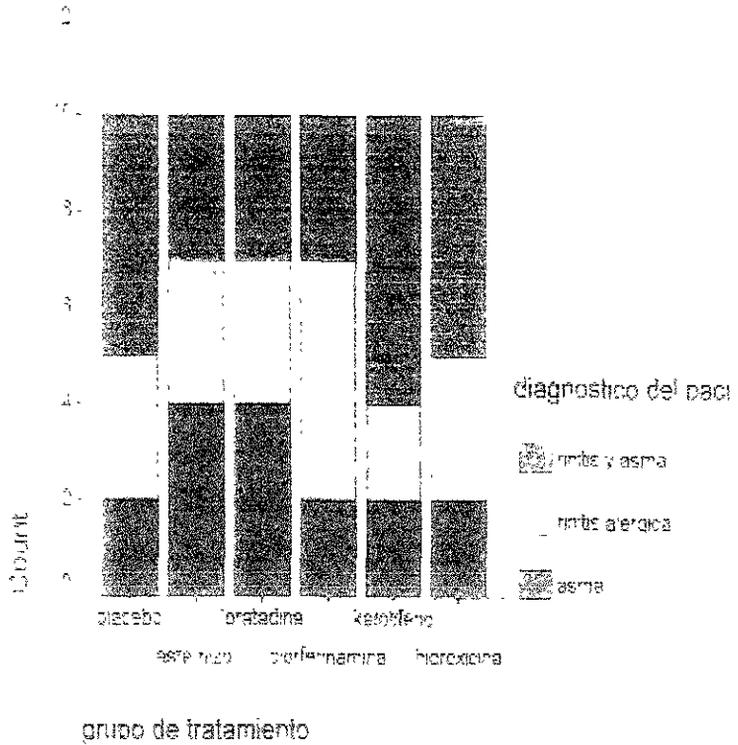
tiempo de inhibición en días DE HISTAMINA

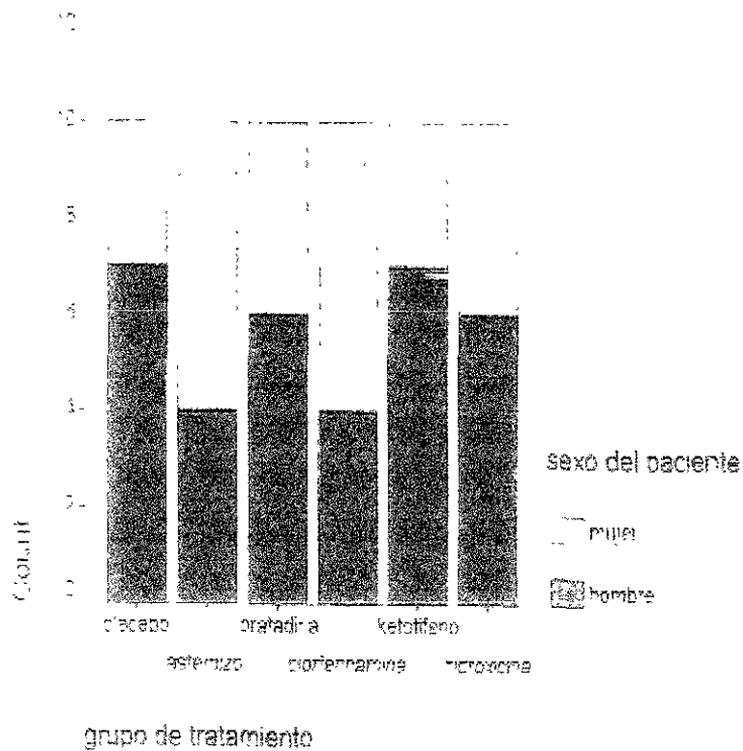


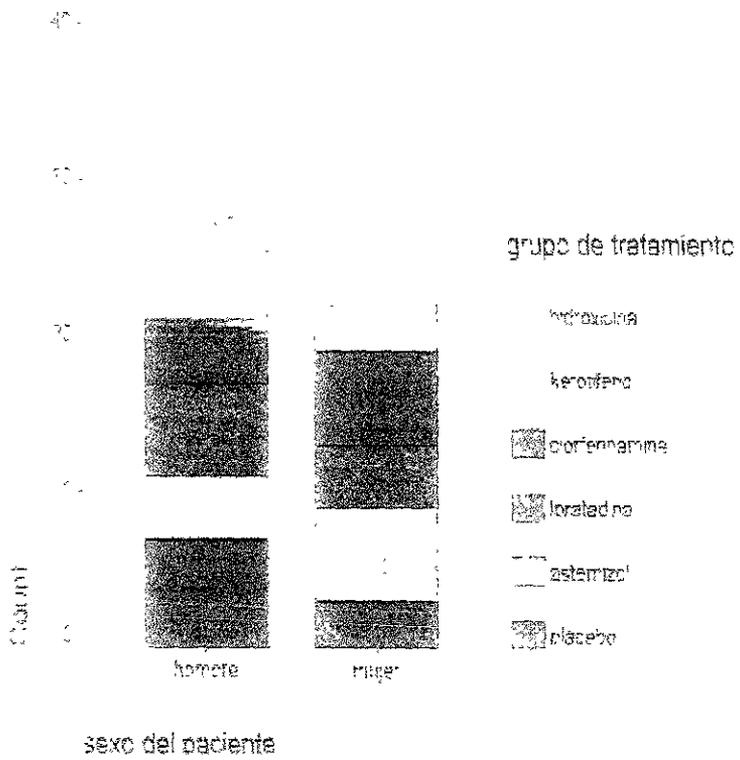
tiempo de inhibición con dermatofagoides











BIBLIOGRAFIA

- 1- Cuauhtemoc Rincón, Sara Tapia et al. Comparación de la inhibición de la prueba cutánea de histamina con astemizol loratadina y terfenadina. Rev. Alérgia 1993 XL;4:86-90
- 2- Ricardo Rodríguez, Sergio Lozada et al. Efecto inhibitorio de astemizol en pruebas cutáneas con histamina. Rev. Alergia, México 1999 vol. XLVI 2 58-60
- 3- Lawrence Du Buske. Antihistamínicos de segunda generación.: El riesgo de arritmias ventriculares. Clinical Therapeutics 1999 vol. 21 No. 2.
- 4- J.A Grant HD, L. Danielson MD; JP Rihoux et al A double Blind, single dose crossover comparison of cetirizine ebastine Epinastine, Exofenadine, Terfenadine and loratadine Versus placebo. Supression of histamine induced wheal and flare J. Allergy clin immunol 103 1 part 2 S 250.
- 5- Patterson Roy Patología Alergológica. Vol. 1, 1986 Edit. Mosby pág. 73-86
- 6- Middleton Elliot. Tratado de Alergología. Vol I, 1986 Salvat
- 7- Lawrence Du Buske et al. Clinical Comparison of histamine H1 receptor antagonist drug. J Allergy Clin Immunol 1996; Supl 307-18.