

11237

20

29



Hospital Infantil de México Federico Gómez

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LORATADINA  
EN COMPARACION CON ASTEMIZOL  
EN EL TRATAMIENTO DE DERMA-  
TOSIS REACCIONALES EN PA-  
CIENTES PEDIATRICOS.**

**T E S I S**

Presentada por:

**Dr. Edgar Bustos Córdova**

para obtener el título de:

**ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**



Asesor: *[Signature]* Dra. Guadalupe Ibarra Durán

1990



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 está 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.

## INDICE

\*\*\*\*\*

INTRODUCCION .....	1
MATERIAL Y METODO .....	7
JUSTIFICACION .....	11
OBJETIVOS .....	13
RESULTADOS .....	15
DISCUSION .....	30
CONCLUSIONES .....	34
BIBLIOGRAFIA .....	36

**INTRODUCCION**

-----

#### ASPECTOS HISTORICOS

Desde el descubrimiento de la histamina y conocimiento de sus efectos biológicos en 1910, se supo que los antagonistas de esta sustancia tendrían gran interés como instrumentos de investigación y como agentes terapéuticos. En 1937 - Bovet y Staub desarrollaron la primera sustancia con efecto antihistamínico siendo sin embargo altamente tóxica. Desde entonces se han desarrollado cada vez mas preparados químicos con semejante actividad biológica. Con el tiempo se ha logrado dar a estos medicamentos mayor especificidad por ciertos receptores y menor - cantidad de efectos colaterales. Recientemente ha aumentado el interés por crear nuevas drogas con actividad antagonista H1 pero con un mínimo de efecto sedante. Desde la creación de la terfenadina y el astemizol como primeros antihistamínicos con poco efecto sedante, ha crecido progresivamente el número de agentes antagonis-tas H1 altamente específicos y con mínimo efecto sedante y anticolinérgico.

En 1984 se creó loratadina como un nuevo antihistamínico con larga duración y poco efecto sedante y anticolinérgico siendo posteriormente creciente el número de estudios que prueban la especificidad y seguridad de loratadina. Aunque actualmente no ha sido aprobada para su uso en EEUU por la FDA ya es utilizada en 5 países y está en trámite su aprobación en otros 8 mas.

#### CLASIFICACION FARMACOLOGICA DE ANTAGONISTAS H1

La mayoría de los antihistamínicos son bases nitrogenadas químicamente estables conteniendo un grupo etilamino sustituido. La clasificación en grupos tiene - algunas aplicaciones en término de predicción de su eficacia y efectos colaterales Tabla 1. De los 6 grupos descritos, las piperidinas constituyen el de mas reciente aparición, siendo conocidos también como antagonistas H1 de segunda generación. En contraste con los antihistamínicos clásicos que son lipofílicos y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, astemizol, loratadina y otros de su grupo atraviezan poco la barrera hematoencefálica atribuyendose a esta propiedad su poco - efecto sedante. A diferencia de los antihistamínicos de otros grupos, los derivados de las piperidinas interfieren poco con la actividad de otros receptores como los colinérgicos, los alfa y beta adrenérgicos y los serotoninérgicos.

CLASE	EJEMPLOS	EFFECTO COLATERAL
ETILENDIAMINAS	ANTAZOLINAS METAPIRILENO PIRILAMINA TRIPLENNAMINA	Reacciones gastrointestinales comunes; moderado efecto en SNC; epileptogénicas; fuerte estimulación de músculo liso, reactividad cruzada con aminofilina
ETANOLAMINAS	BROMODIFENHIDRAMINA CARBINOXAMINA DIMENHIDRINATO DIFENHIDRINATO DIFENILPIRALINA DOXILAMINA	Marcado efecto sobre SNC; propiedades antimuscarínico y anticolinérgico; pocas reacciones gastrointestinales; enmascara ototoxicidad de algunos antibióticos; epileptogénico.
ALQUILAMINAS	BROMFENIRAMINA CLORFENIRAMINA DEXBROMFENIRAMINA DEXCLORFENIRAMINA DIMETINDENE FENIRAMINA PIROBUTAMINA TRIPOLIDINA	Pocos efectos colaterales, baja - incidencia de efectos a nivel de SNC
FENOTIAZINAS	METDILAZINA	Marcados efectos sobre SNC (especialmente depresión); Pronunciado efecto antimuscarínico; fotosensibilidad; opacidades corneales; ictericia - crónica.
PIPERAZINAS	BUCLIZINA CLORCICLIZINA CICLIZINA HIDROXICINA MECLIZINA	Pocos efectos, baja incidencia de efectos sobre SNC (menos que las - fenotiazinas); pocos efectos - muscarínicos; colestasis reportada con ciclizina.
PIPERADINAS	AZATADINA TERFENADINA CIPROHEPTADINA ASTEMIZOL LORATADINA KETOTIFEN	Moderados efectos sobre SNC; moderados efectos anticolinérgicos; aumento de peso e incremento del apetito y - crecimiento lineal, efectos --- antiserotoninicos.

TABLA 1.- Clasificación de los antihistamínicos ( bloqueadores H1 ) según su grupo químico enlistando sus posibles efectos colaterales.

CONSIDERACIONES BASICAS RESPECTO AL USO DE BLOQUEADORES H1

Con respecto a los antagonistas de los receptores H1, se espera que prevengan la ocurrencia de manifestaciones clínicas resultantes de la liberación de histamina bloqueando la interacción de esta con sus receptores. De esta manera el uso de estos medicamentos antes de la liberación de histamina por células cebadas y basófilos será de mayor eficacia. Eso implica también que en pacientes con síntomas crónicos, la medicación debe tomarse regularmente para que sea completamente efectiva. Por otro lado, es de gran importancia que para que sean indicados en forma adecuada se prescriba para prevenir o controlar síntomas que sean debidos al uso de antihistamínicos; de esa manera algunos estudios clínicos que probaron la efectividad de antihistamínicos en rinitis alérgica mostraron una gran mejoría en el prurito nasal, estornudos, rinorrea, lagrimeo, prurito de ojos y oídos, mientras que los síntomas de obstrucción nasal no mostraron mejoría; el uso de un vasoconstrictor como la pseudoefedrina o fenilefrina mejoró sustancialmente esta molestia al asociarse a el uso de un antihistamínico. Aunque su efecto sedante había sido atribuido al efecto antipruriginoso de algunos antihistamínicos, el desarrollo de antihistamínicos que sin mostrar sedación logran disminuir el prurito, ha permitido desecher esta teoría.

Los efectos deseados de los antihistamínicos son conseguidos facilmente cuando estos requerimientos son llevados a la práctica. Desafortunadamente es frecuente que sean utilizados en forma inadecuada, lo cual se debe a que el médico no explica bien el modo adecuado de utilizarlos, como porqué el paciente cumple incompletamente la prescripción por descuido ó por evitar los efectos colaterales que le provocan múltiples problemas.

Loratadina ha mostrado en algunos estudios la capacidad para inhibir la liberación de histamina y de leucotrienos, aunque faltan aún mas estudios para poder afirmarlo categóricamente. Con lo prolongado de su duración y si estos nuevos estudios han demostrado la verdad, este medicamento promete un gran futuro en el tratamiento crónico de los padecimientos alérgicos, no requiriendo para su utilización de tantos requisitos.

### ANTIHISTAMINICOS Y SEDACION

\*\*\*\*\*

La histamina ha probado ser un autacolide y un neurotransmisor con un papel importante en la regulación del sueño y la vigilia. La somnolencia provocada por los antihistamínicos ha sido atribuida a la inhibición de la enzima -- N-metiltransferasa de histamina y bloqueo de receptores histaminérgicos. El -- bloqueo de receptores colinérgicos, serotoninérgicos y alfa adrenérgicos , no puede descartarse como causa de la sedación provocada por antihistamínicos. Como ha sido mencionado antes, la baja capacidad para producir efectos sedantes en algunos agentes de reciente creación ha sido atribuida a su baja penetración a sistema nervioso central, por su baja solubilidad.

La mayoría de los sujetos tratados con antagonistas H1 no experimentan somnolencia. De quienes sí las presentan, un buen porcentaje presentan desarrollo de tolerancia en el transcurso de unos días de tratamiento pudiendo posteriormente tomarse sin problema con regularidad. El efecto sedante de los antagonistas H1 correlaciona bien con las altas concentraciones de la droga alcanzadas poco tiempo después de su administración; la actividad antipruriginosa, sin embargo, se prolonga por mucho mas tiempo a pesar de detectarse niveles del fármaco mucho menores de los necesarios para provocar somnolencia. Por otro lado con los agentes antagonistas H1 se han logrado vidas medias prolongadas y permanencia de niveles elevados por mas tiempo a pesar de lo cual los efectos sedantes son menores.

### FARMACOLOGIA DE ASTEMIZOL Y LORATADINA

\*\*\*\*\*

Astemizol es un antihistamínico de reciente aparición siendo uno de los primeros de su grupo químico, las piperidinas. Su administración por vía oral, da lugar a buena absorción, incrementando sus niveles en poco tiempo, aunque su efecto puede tardar en aparecer hasta cinco días. La duración de su acción permite administrarlo una vez al día. Su eficacia en mejorar las molestias de la rinitis alérgica o vasomotora ha sido bien comprobada y sus numerosos estudios han demostrado que es tan efectivo o mas que otros antihistamínicos. También se ha probado su efectividad en urticaria crónica y rinitis alérgica asociada a conjuntivitis alérgica, aunque no en dermatitis atópica. Con un tratamiento prolongado su vida media puede prolongarse hasta por 18 á 20 días , pudiendo prolongarse su efecto por varias semanas. Sus efectos colaterales son poco frecuentes; la sedación es mínima cuando aparece. Algunos estudios han mostrado la aparición esporádica de leves efectos anticolinérgicos y se ha mencionado también aumento del apetito



a incremento de peso. El metabolismo del fármaco es básicamente hepático y su eliminación lenta. La dosis en adultos es de 10 mg al día en una sola dosis. Su farmacología ha sido extensamente detallada por Richardson D.N. (1994).

La Loratadina es un medicamento que apareció desde 1984 del grupo de las piperidinas y está químicamente relacionado con los antidepresivos tricíclicos. Su absorción es adecuada al administrarlo por vía oral logrando concentraciones máximas en sangre en una a dos horas. Su metabolismo es casi todo a nivel hepático siendo su principal metabolito la descarbetoxiloratadina, un compuesto con conocido efecto antihistamínico al que se debe en parte el efecto de este medicamento. Su baja liposolubilidad le confiere poca capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica lográndose por lo tanto niveles mínimos a nivel del sistema nervioso central a dosis terapéuticas. El inicio de su acción es alrededor de una hora y se prolonga por mayor tiempo que el que dura su vida media de eliminación que es de 30 horas. Su mecanismo de acción es bloqueando la interacción de la histamina con sus receptores H1 y recientemente se han realizado estudios experimentales que sugieren cierta actividad antialérgica al bloquear la liberación de leucotrieno, de prostaglandina D2 y de histamina tanto en estudios realizados en animales como en seres humanos. La mayoría de estudios que prueban su eficacia han sido probados en la remisión de síntomas de rinitis alérgica o vasomotora siendo su eficacia comparable con la mayoría de los agentes bloqueadores H1 de nueva generación como astemizol, terfenadina y otros, algunos estudios han probado su efectividad también en urticaria crónica. Lo característico de este antihistamínico en comparación con otros antihistamínicos no sedantes es el inicio de acción más rápido que estos. Sus efectos colaterales corresponden a discreta sedación y resequedad de boca habiendo acuerdo en la mayoría de los estudios sobre su amplio margen de seguridad en uso clínico.

## MATERIAL Y METODOS

---

MATERIALES Y METODOS

\*\*\*\*\*

36 niños entre 1 año y 7 años 4 meses de edad, pacientes del servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México, fueron admitidos al estudio que se inició en Abril de 1989. Para ser admitidos se utilizaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes entre 1 año y 12 años de edad.
- b) Historia de dermatosis reaccional pruriginosa diagnosticada clínicamente.
- c) La severidad de las lesiones debieron ser catalogadas al inicio del estudio como moderadas o severas.
- d) De tratarse de procesos crónicos deberían estar en una etapa de exacerbación durante su inclusión en el estudio.
- e) Aceptación por parte de los padres para la participación del paciente en el estudio y la capacidad para seguir las indicaciones.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes en quienes se sepa de antemano que no han respondido en lo absoluto a otros antihistamínicos.
- b) Que hubieran recibido esteroides orales en los últimos 10 días antes del estudio o bien, en los últimos 28 días si es que los esteroides recibidos fueron de depósito.
- c) Que el paciente fuera corticoesteroide dependiente.
- d) Que hubieran recibido antihistamínicos 24 horas antes del inicio del estudio.
- e) Que hubieran recibido en forma crónica algún medicamento con conocido efecto sobre procesos alérgicos cutáneos.
- f) Que padecieran alguna enfermedad clínica que a juicio del médico pudiera interferir en el estudio.
- g) Anormalidad en los exámenes de laboratorio solicitados preliminarmente que pudiera interferir con el tratamiento o en la evolución del padecimiento.

...

- h) Que hubieran recibido algun medicamento en investigación en los últimos 3 meses.
- i) Que hubiera algun efecto idiosincrático al uso de antihistamínicos.
- j) Que se sepa portador de reactividad alérgica a drogas o alimentos .
- k) Que presentara algun problema dermatológico ademas de la dermatosis reaccional que pudiera interferir en la interpretación de las manifestaciones.

Se contó con 25 frascos de Loratadina jarabe conteniendo 10 mg del fármaco por cada mililitro y otros 25 frascos de astemizol suspensión conteniendo 5 mg. del preparado por mililitro. Al total de frascos de uno y otro producto se les colocó un número progresivo al azar del 1 al 50. A medida que fueron incluidos los pacientes les fué correspondiendo ya sea astemizol o loratadina de acuerdo al número siguiente de la lista.

Se prescribió 1 ml por cada 10 kg de peso de astemizol y 1.5 ml por cada 10 kg de peso de loratadina. Se prescribió en forma verbal y escrita una dosis única al día la cual debería administrarse por la mañana.

Al familiar de cada paciente se le dieron indicaciones de no suspender el medicamento durante el estudio, vigilar efectos colaterales haciendo especial énfasis en somnolencia, incremento del apetito y efectos anticolinérgicos; y de que podría regresar al hospital en caso de efectos colaterales severos o intolerables o alguna manifestación fuera de lo habitual. Se procuró que los padres vigilaran con atención la evolución de su padecimiento dermatológico.

No se aplicaron medicamentos tópicos durante el estudio y se prohibió utilizar cualquier medicamento durante el estudio .

Se citaron a los pacientes una semana después de la primera visita y una semana mas después para la evaluación de los resultados.

Durante la primera, segunda y tercer visita, se valoró la severidad de las lesiones, calificándolas como leves, moderadas, severas. De la misma manera se valoró la condición general de la dermatosis.

Durante la segunda y tercer visita, además de lo anterior, se evaluó y registró la respuesta terapeutica, tanto por apreciación del investigador como por la familiar del paciente y se catalogó de la siguiente manera: falla terapeutica, remisión leve, remisión moderada, remisión marcada y remisión completa. Se registraron también en cada visita el número de lesiones y el tamaño de la mayor de las placas o lesiones.

Durante la segunda y tercer visita se corroboró el cumplimiento del régimen terapéutico de la manera indicada, se interrogó sobre los efectos colaterales y se registró la existencia de alguna enfermedad agregada sin supuesta relación - con la dermatosis ni el uso de antihistamínicos.

Finalmente se repitieron al completar el estudio la biometría hemática, las pruebas de función hepática y el exámen general de orina.

**JUSTIFICACION**

-----

JUSTIFICACION

Las dermatosis reaccionales constituyen en la actualidad un importante porcentaje de la consulta pediátrica dermatológica.

El uso de antihistamínicos que mejoren la sintomatología en estos padecimientos ha sido restringido en pacientes pediátricos por la presencia de somnolencia y efectos anticolinérgicos que pudieran enmascarar problemas - severos o traer consecuencias adversas. Recientemente han sido desarrollados nuevos antihistamínicos con pocos efectos a nivel de sistema nervioso central y anticolinérgico; existen sin embargo pocos estudios actualmente que prueben la eficacia y seguridad de estos medicamentos en la población pediátrica.

Concretamente la Loratadina desarrollada hace apenas unos cuantos años, ha sido probada en forma aceptable en adultos pero aun muy poco en niños. El único estudio donde ha sido probado este medicamento en niños, utilizó este medicamento en pacientes mayores de 6 años, probando su efecto terapéutico sobre rinitis alérgica.

Se justifica por lo tanto realizar estudios que nos permitan ampliar nuestra experiencia con los efectos terapéuticos y colaterales de estos medicamentos.

\*\*\*\*

**OBJETIVOS**

-----



**OBJETIVOS**

\*\*\*\*\*

1.- Evaluar la eficacia terapéutica de astemizol y loratadina en -  
pacientes pediátricos con dermatosis reaccionales.

2.- Verificar la seguridad de estos medicamentos en pacientes --  
pediátricos.

3.- Conocer los efectos colaterales de estos medicamentos y compa--  
rar la frecuencia de estos con uno y otro medicamento.

4.- Valorar cual de los medicamentos es de mayor eficacia en estos -  
padecimientos al ser probados en niños.

**RESULTADOS**

---

## RESULTADOS

- 16 -

Se reunieron un total de 36 casos de los cuales completaron el seguimiento 13 de los casos que recibieron Loratadina y 14 de los que recibieron astemizol. Se intentó localizar por vía telegráfica a las personas que abandonaron el tratamiento sin obtener respuesta alguna.

En el grupo de loratadina, las edades fluctuaron de 1 año a 7 años 4 meses con un promedio de 3 años. Cuatro casos presentaron neurodermatitis atópica, - seis casos presentaron prurigo por Cimex; hubo un caso de sudamina, otro de eritema polimorfo y otro mas de dermatitis por contacto crónica. La evolución va desde 1 semana hasta 3 años 8 semanas.

En el grupo de astemizol las edades fluctuaron de 1 año a 5 años 4 meses - con una media de 2 años 10 meses. Se incluyeron en total cinco casos de neurodermatitis atópica, 7 de prurigo por Cimex, una dermatitis por contacto crónica y una dermatitis numular microbiana. La evolución fué desde 2 semanas hasta 3 años.

De los resultados de laboratorio de los pacientes en seguimiento se lograron recabar completos 12 del grupo de loratadina y 13 del grupo de astemizol. - Los resultados fueron comparados antes y después de haber recibido el tratamiento correspondiente.

Previo el tratamiento hubo dos casos en el grupo de astemizol que presentaban anemia leve la cual se consideró como carencial; los pacientes no recibieron tratamiento para ello durante el estudio. Un caso en el grupo de Loratadina mostró en el exámen general de orina leucocituria con 12 leucocitos por campo , habiéndose reportado posterior al estudio como leucocituria abundante, este paciente tampoco recibió tratamiento específico durante el tratamiento con el medicamento. Salvo estas alteraciones reportadas, no hubo alteraciones en el exámen general de orina, en la biometría hemática ni en las pruebas de función hepática antes ni despues de haber recibido el tratamiento en uno y otro grupo.

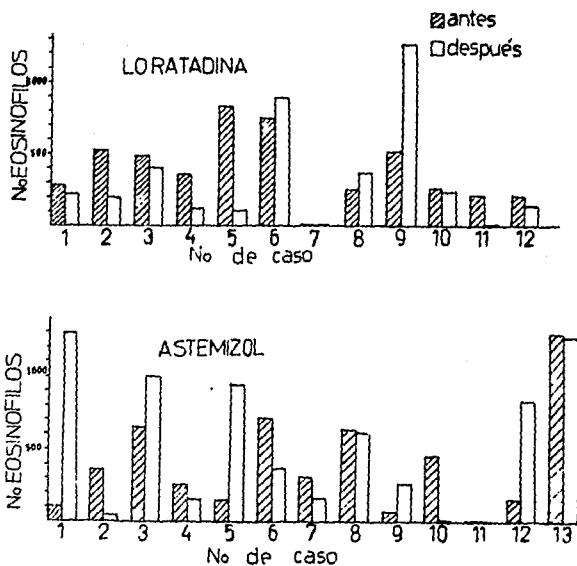
Se analizaron los valores de cada parámetro de la biometría hemática y de las pruebas de función hepática verificando la presencia de diferencias antes y después del tratamiento correspondiente. Se utilizaron para tal análisis la prueba de T de student. De ese modono se encontró diferencia significativa antes y después del tratamiento en ninguno de los dos grupos ( $p < 0.001$ ).

..

El único parámetro de laboratorio que mostró alteración tanto antes como después del estudio fué la cuenta de eosinófilos que habitualmente esperamos que se encuentre elevada en estos padecimientos.

Ambos grupos mostraron eosinofilia en la mayoría de los casos al inicio del estudio. Sin embargo, mientras en el grupo de astemizol no hubo gran modificación al recibir el medicamento, en el grupo de loratadina se corroboró una disminución estadísticamente significativa al concluir el estudio. Un solo caso que careció por completo de respuesta terapéutica mostró en lugar de disminución, incremento de la cuenta de eosinófilos absolutos. ( Caso 9, Grupo Loratadina ) .

FIGURA 1.- Número absoluto de eosinófilos antes y después del tratamiento



De la valoración de cada uno de los signos evaluados, se encontró que en casi todos ellos se mostró una mejoría aparente. En el caso de el tamaño de las lesiones y el número de ellas se mostró en ambos grupos solo una discreta mejoría. La liquenificación y las costras hemáticas fueron los síntomas que mostraron mayor mejoría en ambos grupos; siendo estos los signos principales, que denotan rascado y por ende prurito.

En la valoración general hubo en el grupo de loratadina, dos casos con remisión completa que quedaron libres de síntomas al finalizar el estudio, uno de ellos fué un caso de prurigo por Címex de 12 semanas y el otro un caso de eritema poliformo. En este mismo grupo hubo dos fallas terapéuticas; una de ellas en un paciente con neurodermatitis atópica de 4 semanas de evolución y otro en el caso de dermatitis por contacto crónica. La mayoría de los casos en este grupo mostró marcada remisión.

En el grupo de astemizol el único paciente con remisión completa correspondió a un caso de prurigo por Címex de 2 semanas de evolución. No hubo fallas terapéuticas en quienes recibieron astemizol. También en este grupo predominaron los casos con remisión marcada de los síntomas.

Para la comparación de la respuesta terapéutica con uno y otro medicamento, se formaron parejas formadas por un miembro de cada grupo de acuerdo a su diagnóstico y buscando la mejor correlación posible entre ellos en cuanto al tiempo de evolución. De esta manera se lograron formar cuatro parejas con diagnóstico de Neurodermatitis atópica, seis con prurigo por Címex y una pareja con dermatitis por contacto crónica. (Tabla 6 ). Para realizar una valoración estadística de las diferencias entre uno y otro grupo se dió un valor numérico a cada grado de severidad de los parámetros evaluados. De esa manera tanto en la evaluación de cada signo como de la condición general se dieron los siguientes valores: sin manifestaciones cero; manifestación leve uno; manifestación moderada dos; manifestación severa tres. Para la evaluación de la respuesta terapéutica se realizó de la siguiente manera: remisión completa=cuatro; remisión marcada=3; remisión moderada=dos; remisión leve=uno y sin remisión=cero.

Se compararon las calificaciones de uno y otro grupo utilizando la prueba de T de student para muestras relacionadas. De acuerdo a este análisis no se encontró diferencia significativa en la valoración de ninguno de los --

síntomas ni en la condición general así como tampoco en la respuesta terapéutica realizada por el médico como la realizada por el familiar del paciente . (Tablas 7, 8 y 9 ) .

Respecto a los efectos colaterales mostrados en uno y otro grupo, se mostró somnolencia leve en 3 de los casos que recibieron astemizol y en dos de aquellos que recibieron loratadina. En cada caso uno de los grupos se presentó un caso de somnolencia moderada que obligó a disminuir la dosis del medicamento a la mitad, con lo cual cedió el síntoma. Ninguno de los casos que presentaron somnolencia - desarrolló tolerancia a este síntoma durante el transcurso del estudio. Dos casos de los que recibieron astemizol, mostraron un leve incremento del apetito. - Un caso del grupo de loratadina, mostró disminución de las horas habituales de - sueño.

No.	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	TIEMPO DE EVOLUCION
1	4 años 1 mes	Masc	NEURODermATITIS ATOPICA	3 años 8 semanas
2	2 años 2 meses	Masc	PRURIGO POR CIMEX	3 semanas
3	3 años 2 meses	Masc	ERITEMA POLIMORFO	1 semana
4	1 año 6 meses	Fem	SUDAMINA	4 semanas
5	1 año 7 meses	Fem	PRURIGO POR CIMEX	1 año
6	3 años	Fem	PRURIGO POR CIMEX	1 semana
7	1 año	Fem	PRURIGO POR CIMEX	2 semanas
8	1 año	Fem	NEURODermATITIS ATOPICA	4 semanas
9	7 años 4 meses	Masc	DERMATITIS POR CONTACTO	1 año
10	5 años	Masc	NEURODermATITIS ATOPICA	1 año 24 semanas
11	2 años	Fem	NEURODermATITIS ATOPICA	1 año 8 semanas
12	6 años	Masc	PRURIGO POR CIMEX	12 semanas
13	1 año 4 meses	Fem	PRURIGO POR CIMEX	8 semanas

TABLA 2.- EDAD, SEXO, DIAGNOSTICO Y TIEMPO DE EVOLUCION DE CADA UNO DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON LORATADINA.

No.	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	TIEMPO DE EVOLUCION
1	1 año 2 meses	Masc	PRURIGO POR CIMEX	4 semanas
2	4 años 2 meses	Fem	PRURIGO POR CIMEX	36 semanas
3	2 años 10 meses	Masc	NEURODERMATITIS ATOPICA	2 años
4	2 años 4 meses	Masc	PRURIGO POR CIMEX	6 semanas
5	3 años	Masc	PRURIGO POR CIMEX	8 semanas
6	3 años 6 meses	Fem	NEURODERMATITIS ATOPICA	16 semanas
7	1 año	Fem	DERMATITIS NUMULAR	24 semanas
8	4 años	Masc	PRURIGO POR CIMEX	3 años
9	2 años 2 meses	Fem	NEURODERMATITIS ATOPICA	8 semanas
10	3 años	Masc	PRURIGO POR CIMEX	2 semanas
11	4 años 7 meses	Fem	NEURODERMATITIS ATOPICA	3 años
12	1 año 8 meses	Masc	DERMATITIS POR CONTACTO	32 semanas
13	1 año 2 meses	Masc	NEURODERMATITIS ATOPICA	12 semanas
14	5 años 11 meses	Masc	PRURIGO POR CIMEX	6 semanas

TABLA 3.- EDAD, SEXO, DIAGNOSTICO Y TIEMPO DE EVOLUCION DE CADA UNO DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ASTEMIZOL.



		ASTEMIZOL			LORATADINA		
		1a	2a	3a	1a	2a	3a
		VISITA	VISITA	VISITA	VISITA	VISITA	VISITA
PRURITO	Nada	0	1	2	0	0	1
	Leve	0	3	6	0	4	9
	Moderada	3	5	5	0	8	1
	Severa	11	3	1	13	1	2
ERITEMA	Nada	2	5	5	1	6	8
	Leve	5	2	5	4	4	2
	Moderada	3	2	3	7	3	3
	Severa	4	3	1	1	0	0
NUMERO	Nada	0	0	0	0	0	2
	Uno a seis	2	1	3	2	2	5
	Siete a doce	4	4	7	1	5	2
	Mas de doce	8	7	4	10	6	4
TAMAÑO DE LA MAYOR DE LAS LESIONES.	Ninguna	0	0	1	0	0	2
	Menos de 1.5 cm	5	4	6	7	7	6
	1.5 a 2.5 cm	2	4	2	1	1	1
	Mas de 2.5 cm	7	4	5	5	5	4
LIQUENIFICACION	Nada	4	3	6	2	3	8
	Leve	3	5	3	1	4	2
	Moderada	0	2	5	3	4	2
	Severa	7	2	0	7	2	1
COSTRAS HEMATICAS	Nada	2	3	4	5	5	6
	Leve	2	3	6	1	4	4
	Moderada	2	4	4	3	3	2
	Severa	8	2	0	4	1	1

ASTEMIZOL= Prurito

TABLA 4.- Número de casos con cada grado de severidad en los síntomas detectados durante la primera, segunda y tercera visita.

		ASTEMIZOL			LORATADINA		
		1a	2a	3a	1a	2a	3a
		VISITA	VISITA	VISITA	VISITA	VISITA	VISITA
CONDICION GRAL. ( APRECIACION MEDICO )	Nada	0	0	1	0	0	2
	Leve	0	2	9	0	6	3
	Moderado	5	6	3	5	5	1
	Severo	9	4	0	8	2	2
RESPUESTA TERAPEUTICA ( APRECIACION MEDICO )	Completa Remisión		0	1		0	2
	Marcada Remisión		3	9		4	8
	Moderada Remisión		4	3		7	1
	Leve Remisión		3	1		2	0
	Falla Terapéutica		2	0		0	2
CONDICION GRAL. ( APRECIACION PTE )	Nada		0	1		0	2
	Leve		3	8		5	8
	Moderado		6	4		6	1
	Severo		3	0		2	2
RESPUESTA TERAPEUTICA ( APRECIACION PTE )	Completa Remisión		0	1		0	2
	Marcada Remisión		3	7		5	2
	Moderada Remisión		3	3		5	1
	Leve Remisión		3	2		2	1
	Falla Terapéutica		3	0		1	1

TABLA 5.- Número de casos con cada grado de severidad en cuanto a la condición general en la primera, segunda y tercera visita. Número de casos con cada grado de respuesta terapéutica en las - segunda y tercera visitas.

L O R A T A D I N A				A S T E M I Z O L			
No.	SEXO	DIAGNOSTICO	EVOLUCION	No.	SEXO	DIAGNOSTICO	EVOLUCION
1 (8)	Fem	NEURODermATITIS ATOPICA	4 Sem.	1 (9)	Fem	NEURODermATITIS ATOPICA	8 Sem
2 (10)	Masc	NEURODermATITIS ATOPICA	1 año 24 Sem	2 (6)	Masc	NEURODermATITIS ATOPICA	12 Sem
3 (11)	Fem	NEURODermATITIS ATOPICA	1 año 8 Sem	3 (3)	Masc	NEURODermATITIS ATOPICA	2 Años
4 (1)	Masc	NEURODermATITIS ATOPICA	3 años 8 Sem	4 (11)	Fem	NEURODermATITIS ATOPICA	3 Años
5 (6)	Fem	PRURIGO POR CIMEX	1 Sem	5 (10)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	2 Sem
6 (7)	Fem	PRURIGO POR CIMEX	2 Sem	6 (1)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	4 Sem
7 (13)	Fem	PRURIGO POR CIMEX	8 Sem	7 (5)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	8 Sem
8 (2)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	8 Sem	8 (14)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	6 Sem
9 (12)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	12 Sem	9 (2)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	36 Sem
10 (8)	Fem	PRURIGO POR CIMEX	1 año	10 (8)	Masc	PRURIGO POR CIMEX	32 Sem
11 (9)	Masc	DERMATITIS POR CCNTACTO	1 año	11 (12)	Masc	DERMATITIS POR CONTACTO	32 Sem

TABLA 6.- Pares de casos apareados de acuerdo a diagnóstico y evolución en uno y otro grupo.  
Entre paréntesis aparece el número correspondiente a la tabla general

PARAMETRO VALORADO	VALOR DE T DE STUDENT	SIGNIFICANCIA
PRURITO 1a VISITA	t=1.930	p < 0.001
PRURITO 2a VISITA	t=0.260	p < 0.001
PRURITO 3a VISITA	t=0.897	p < 0.001
ERITEMA 1a VISITA	t=1.93	p < 0.001
ERITEMA 2a VISITA	t=0.741	p < 0.001
ERITEMA 3a VISITA	t=1.457	p < 0.001
NUMERO DE LESIONES 1a VISITA	t=1.001	p < 0.001
NUMERO DE LESIONES 2a VISITA	t=1.001	p < 0.001
NUMERO DE LESIONES 3a VISITA	t=1.320	p < 0.001
TAMAÑO 1a VISITA	t=0.820	p < 0.001
TAMAÑO 2a VISITA	t=1.397	p < 0.001
TAMAÑO 3a VISITA	t=1.152	p < 0.001
LIQUENIFICACION 1a VISITA	t=0.637	p < 0.001
LIQUENIFICACION 2a VISITA	t=0.820	p < 0.001
LIQUENIFICACION 3a VISITA	t=0.410	p < 0.001
COSTRAS HEMAT 1a VISITA	t=0.311	p < 0.001
COSTRAS HEMAT 2a VISITA	t=0.760	p < 0.001
COSTRAS HEMAT 3a VISITA	t=0.559	p < 0.001

TABLA 7.- Valoración de t de student y su significancia estadística en cada uno de los parámetros evaluados durante el transcurso del estudio, comparando - la eficacia de loratadina con la de astemizol.

PARAMETRO VALORADO -----	VALOR DE T DE STUDENT -----	SIGNIFICANCIA -----
CONDICION GENERAL 1a VISITA	t=0.63	p < 0.001
CONDICION GENERAL 2a VISITA	t=0.820	p < 0.001
CONDICION GENERAL 3a VISITA	t=1.306	p < 0.001
RESPUESTA TERAPEUTICA 2a Visita	t= 0.454	p < 0.219
RESPUESTA TERAPEUTICA 3a Visita	t= 0.219	p < 0.001

TABLA 8.- Valoración de t de student y significancia estadística para la condición general y respuesta terapéutica durante el estudio - comparando la eficacia de loratadina con la de astemizol.  
VALORACION REALIZADA POR EL MEDICO.

PARAMETRO EVALUADO *****	VALOR DE T DE STUDENT *****	SIGNIFICANCIA *****
CONDICION GENERAL 2a Visita	t=1.306	p < 0.001
CONDICION GENERAL	t=0.712	p < 0.001
RESPUESTA TERAPEUTICA 2a Visita	t=1.167	p < 0.001
RESPUESTA TERAPEUTICA 3a Visita	t= 0	p < 0.001

TABLA 9.- Valoración de t de student y significancia estadística para la condición general y respuesta terapéutica durante el estudio, comparando la eficacia de loratadina con astemizol.  
VALORACION REALIZADA POR EL PACIENTE.

NO. DE CASO -----	EFEECTO COLATERAL -----	SEVERIDAD -----
5	SOMNOLENCIA	LEVE
7	SOMNOLENCIA	LEVE
8	DISMINUCION DE SUEÑO	LEVE
13	SOMNOLENCIA	MODERADO

TABLA 10.- Efectos colaterales presentados por pacientes que recibieron Loratadina.

<u>NO. DE CASO</u> -----	<u>EFFECTO COLATERAL</u> -----	<u>SEVERIDAD</u> -----
5	MEJORIA DE APETITO	LEVE
6	SOMNOLENCIA	LEVE
7	MEJORIA APETITO	LEVE
9	SOMNOLENCIA	LEVE
11	SOMNOLENCIA	MODERADA
14	SOMNOLENCIA	LEVE

TABLA 11.- Efectos colaterales presentados por los pacientes que recibieron Astemizol.



**DISCUSSION**

\*\*\*\*\*

## DISCUSION

-----

A la histamina se le ha atribuido un papel importante en el desarrollo de manifestaciones clínicas de diversas enfermedades. Concretamente los procesos alérgicos encierran en su patogenia una serie de pasos complejos de los cuales la liberación de histamina y la interacción con sus receptores constituye una de las etapas mas importantes. El conocido efecto de la histamina sobre ciertas terminales nerviosas provocando el prurito ha sido descrito desde hace ya algún tiempo.

Por otro lado la piel como cualquier otro órgano de la economía, tiene un número limitado de mecanismos de reacción a agentes externos. Las dermatosis reaccionales constituyen un buen ejemplo de esta limitación de la piel que permite clasificar las enfermedades en síndromes bien definidos.

El uso de medicamentos con capacidad para bloquear la interacción de la histamina con receptores H1 constituye una de las maneras mas eficaces de bloquear la reacción de hipersensibilidad tipo I. Por otro lado parte del beneficio aportado por estos medicamentos radica en disminuir la agresión física del rascado al mejorar el síntoma prurito. Ya sea por uno u otro mecanismo, los bloqueadores de los receptores H1 mejoran importantemente las manifestaciones de las dermatosis reaccionales.

En este estudio se compararon dos antihistamínicos de reciente creación - los cuales, aunque aún no aceptados del todo para su uso rutinario, han demostrado en estudios clínicos controlados preliminares su gran efectividad.

De acuerdo con estudios previos, sabemos que la intensidad del efecto de ambos antihistamínicos es comparable tanto con antihistamínicos de reciente creación, como con los bloqueadores H1 conocidos como de primera generación. En este estudio, pudo comprobarse la efectividad clínica de ambos antihistamínicos.

Aunque existe cierta tendencia a no utilizar estos medicamentos en padecimientos pruriginosos cutáneos, este estudio pone de manifiesto el papel que pueden jugar en las dermatosis reaccionales, tanto directamente a través de bloquear el complejo mecanismo de hipersensibilidad implicado, como indirectamente al disminuir el prurito. Si bien el uso de estos medicamentos no tiene

un fin curativo, si puede representar un coadyuvante en el manejo de estos padecimientos.

Existen pocos estudios que comparan la eficiencia de estos dos antihistamínicos. En ellos se ha reportado una discreta superioridad de loratadina sobre astemizol. En este estudio no fué posible verificar esta superioridad y las discretas diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas. Tomando en cuenta que los tres estudios existentes actualmente comparando la eficacia de estos dos antihistamínicos han sido desarrollados en el manejo de pacientes con procesos alérgicos de mucosa nasal, podríamos inferir que la loratadina es un poco menos efectiva en padecimientos cutáneos que en padecimientos nasales al grado que su efectividad se iguala con la del astemizol. Por otra parte los estudios existentes de loratadina utilizada en padecimientos cutáneos son dos actualmente, uno de ellos mostrando la superioridad del medicamento comparada con un placebo y el otro comparando la efectividad con terfenadina que a su vez tiene la misma efectividad que astemizol en estudios controlados. Los resultados de este último estudio mostraron superioridad de loratadina de modo que teóricamente también en padecimientos cutáneos, la loratadina debería mostrar superioridad comparada con astemizol. Los resultados de este estudio en comparación con las otras investigaciones muestran resultados contradictorios. La explicación podría radicar en que los estudios iniciales, a diferencia de éste, han sido realizados en pacientes adultos. El único estudio realizado en pacientes pediátricos utilizando loratadina, fué realizada en pacientes mayores de 6 años y comparando loratadina con clorfeniramina. De esa manera la diferencia de efectividad reportada puede deberse a que este medicamento es ligeramente menos efectivo en pacientes pediátricos que en pacientes adultos. De cualquier modo serán necesarios en el futuro mas estudios que permitan revalorar la efectividad de este tipo de antihistamínicos en procesos dermatológicos en la población pediátrica.

Llama la atención en los resultados que si bien no se presentaron efectos colaterales severos en ningún paciente, la frecuencia de somnolencia se presentó en mas pacientes de lo esperado. 3 de 14 pacientes que recibieron loratadina (23.0%) y 4 de 14 pacientes que recibieron astemizol (28.5%), presentaron somnolencia. En reportes previos tanto astemizol como loratadina han demostrado solo leve somnolencia en casos ocasionales. La diferencia podría radicar en una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica a

estos antihistamínicos en los pacientes pediátricos ya que las propiedades farmacocinéticas han sido consideradas responsables del poco efecto sedante de estos antihistamínicos según estudios realizados en adultos. Por otro lado existen muy pocos estudios que hayan sido realizados en pacientes pediátricos y sería necesario más estudios para normar la dosis equiefectiva en esta población.

La disminución en el número absoluto de eosinófilos mostrada en el grupo de loratadina fué el único de los exámenes de laboratorio que se modificó en forma significativa. En un estudio realizado para verificar el efecto de los antihistamínicos en los eosinófilos en moco nasal de pacientes con rinitis alérgica, no mostró ningún efecto al utilizar clorfeniramina. Si bien entre los efectos colaterales provocados por los antihistamínicos se ha reportado depresión de algunos de los elementos celulares de la sangre, los eosinófilos nunca han sido involucrados en este efecto.

Se cree que el eosinófilo suprime la respuesta tisular local de mediadores involucrados en la reacción de hipersensibilidad inmediata inactivando la histamina y otros mediadores. El decremento en la cuenta absoluta de eosinófilos, pudiera atribuirse a que una vez mejorado el proceso alérgico dió lugar a la eosinofilia la cuenta absoluta de estas células debería tender a regresar a la normalidad. Aunque esta explicación parece muy lógica, no permite explicar por que con otros antihistamínicos como astemizol no se observan respuestas similares.



CONCLUSIONES

\*\*\*\*\*

La loratadina y el astemizol, son antihistamínicos de reciente creación que de acuerdo con el estudio presentado han mostrado ser efectivos en la población pediátrica en el manejo de las dermatosis reaccionales.

La efectividad de uno y otro medicamento en el manejo de las dermatosis reaccionales, es comparable en la población pediátrica no mostrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Aunque según este estudio ambos medicamentos son seguros en pacientes pediátricos, se requiere de mas estudios para verificar por un lado los efectos terapéuticos y adversos y por otro la dosis equieficente correspondiente para la población pediátrica.

La frecuencia de somnolencia con astemizol y loratadina es considerablemente mayor en pacientes pediátricos que lo reportado en pacientes adultos pudiendo estas diferencias atribuirse a factores farmacocinéticos.

El uso de loratadina mostró una disminución estadísticamente significativa en la cuenta absoluta de eosinófilos.

**BIBLIOGRAFIA**

\*\*\*\*\*

BIBLIOGRAFIA

\*\*\*\*\*

- 1.- Aguilar AD, Navarro BB, Velázquez G: ANTIHISTAMINICOS Y EOSINOFILOS. Alergia 1982;29:83-90.
- 2.- Almind M, Dirksen A, Nielsen NH, Svendsen VG: DURATION OF THE INHIBITORY -- ACTIVITY ON HISTAMINE-INDUCED SKIN WEALS OF SEDATIVE AND NON-SEDATIVE --- ANTIHISTAMINES. Allergy 1988 Nov; 43:593-6.
- 3.- Banov CH: COMPARATIVE EFFICACY OF ONCE DAILY LORATADINE VERSUS TERFENADINE IN THE TREATMENT OF ALERGIC RHINITIS. J. Int. Med Res 1989 17:150-6.
- 4.- Barenholtz HA, McLeod DC: LORATADINE: A NONSEDATING ANTIHISTAMINE WITH ONCE-- DAILY DOSING. DICP 1989 Jun; 23:445-50.
- 5.- Barnett A, Iorio LC, Kreutner N et al EVALUATION OF THE CNS PROPERTIES OF SCH- 29851, A POTENTIAL NON-SEDATING ANTIHISTAMINE. Agents Actions 1984; 14:590-7.
- 6.- Bouquet J, Lebel B, Chanal I, Morel A, Michel FB: J Allergy Clin Immunol -- 1988 Nov; 881-7.
- 7.- Bruttmann G, Charpin D, Germouty J, Horak F, Kunkel G, Wittmann G: EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF LORATADINE IN PERENNIAL ALERGIC RHINITIS. J. Allergy Clin Immunol 1989 Feb: 411-6 .
- 8.- Cliasold SP, Sorkin MD, Goa KL: LORATADINE A PRELIMINARY REVIEW OF ITS ---- PHARMACODYNAMIC PROPERTIES AND THERAPEUTICS EFFICACY. Drugs 1989 37:42-57 .
- 9.- Cook TJ, et al DEGREE AND DURATION OF SKIN TEST SUPPRESSION AND SIDE EFFECTS - WITH ANTIHISTAMINES. J Allergy Clin Immunol 1973 feb 51: 71-77.
- 10.- Drouin MA: H1 ANTIHISTAMINES: PERSPECTIVES ON THE USE OF THE CONVENTIONAL AND NEW AGENTS. 1985 Nov; 55:747-51.
- 11.- Estelle FR: H1 RECEPTOR-ANTAGONIST TREATMENT OF CHRONIC RHINITIS J. Allergy - Clin Immunol 1988 May 81:975-80.
- 12.- Estelle FR, Simons R, Simons KJ: OPTIMUM PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF CHRONIC RHINITIS Drugs 1989 Aug 38:313-31.
- 13.- Gallard AW, Cruisen A, de Jong R: THE INFLUENCE OF ANTIHISTAMINES ON HUMAN - PERFORMANCE. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35:249-53.

...



- 14.- Gutkowski A, Bedard P, del Carpio J, Hebert J, Prevost M, Schulz COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF LORATADINE, TERFENADINE AND PLACEBO IN THE TREATMENT OF SEASONAL RHINITIS. *J. Allergy Clin Immunol* 1988 May; 81:902-7.
  - 15.- Hilbert J, Moritzen V, Parks a et al : THE PHARMACOKINETICS OF LORATADINE A NON-SEDATING ANTIHISTAMINE IN NORMAL GERIATRIC VOLUNTERS *J Int Med Res* 1988 Jan-Feb; 16:50-60 .
  - 16.- Hilbert J, Radwansky E, Afrime MB, Perentesis G, Symchowics S EXCRETION OF LORATADINE IN HUMAN BREAST MILK. *J Clin Pharmacol* 1988 28:234-9.
  - 17.- Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frilund L, Wolff HH A MULTICEN--TRIC STUDY OF LORATADINE, TERFENADINE AND PLACEBO IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS. *Arzneimittelforschung* 1988 Ene: 38:124-8.
  - 18.- Howarth PH, Holgate ST. COMPARATIVE TRIAL OF TWO NON-SEDATIVE H1 ANTIHISTAMINES, TERFENADINE AND ASTEMIZOL FOR HAY FEVER. *Thorax* 1984 39:668-72.
  - 19.- Kassem N, Roman I, Gural R, Dyer JG, Robillard N: EFFECTS OF LORATADINE (SCH 29851) IN SUPPRESSION OF HISTAMINE-INDUCED WHEALS. *Ann Allergy* 1988; 60:505-7.
  - 20.- Krause L, Shuster S. MECHANISM OF ACTIONS OF ANTIPRURITIC DRUGS *Br Med J.* 1983 Oct: 287:1199-200.
  - 21.- Man KV, Crowe JP, Tietze J.K. : NONSEDATING ANTIHISTAMINES *HL Clin Pharm* - 1989 May: 8:331-44.
  - 22.- Nicholson AN: ANTIHISTAMINES AND SEDATION. *The lancet* 1983 Jul 2:211-2 .
  - 23.- Oeid HD: DOUBLE-BIND COMPARISON OF LORATADINE (SCH 29851), ASTEMIZOLE, AND PLACEBO IN HAY FEVER WITH SPECIAL REGARD TO ONSET OF ACTION. *Ann Allergy* 1988 Dec 61:436-9.
  - 24.- O'hanlon JF: ANTIHISTAMINES AND DRIVING SAFETY. *Cutis* 1988 Oct 27:10-3.
  - 25.- Paul E: CHRONIC URTICARIA - SJLL A VERKING PROBLEM? PROGRES IN DIAGNOSIS AND THERAPY. *Z Hautkr* 1988 4:42-6 .
  - 26.- Richards DM, Brogden RN, Heel RC. ASTEMIZOLE: A REVIEW OF ITS PHARMACODH--NAMIC PROPERIES AND THERAPEUTIC EFFICACY. *Drugs* 1984. 28:38-61.
  - 27.- Roman IJ: SUPPRESSION OF HISTAMINE INDUCED WHEAL RESPONSE BY LORATADINE OVER 28 DAYS IN MAN. *Ann Allergy* 1986; 57:253-6.
- ...

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 39 -

- 28.- Schuller DE, Turkewitz D. ADVERSE EFFECTS OF ANTIHISTAMINES. Postgrad Med 1986 79:75-86.
- 29.- Shazo DR, Lopez M, Saivaggio JE: USE AND INTERPRETATION OF DIAGNOSTIC - IMMUNOLOGIC LABORATORY TEST. JAMA 1987 Nov 258:3011-31.
- 30.- Simons FE, Simons KJ: H1 RECEPTOR ANTAGONIST TREATMENT OF CHRONIC RHINITIS J Allergy Clin Immunol 1988 May; 81:975-80.
- 31.- Skassa-Brociek W, Bousquet J, Montes F, Verdier M, Scwab D, Lerminer M. - DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF LORATADINE, MEQUITAZINE, AND - PLACEBO CONTROLLED IN THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF SEASONAL ALLERGYC -- RHINITIS. J Allergy Clin Immunol 1988 Apr 81:725-30.
- 32.- Storm WW, Bodman SF, Nathan RA, Chervinsky P. SCH 434:A NEW ANTIHISTAMINE/DESCONGESTANT FOR SEASONAL ALLERGIC RHINITIS. J.Allergy Clin Immunol 1989 - Jun. 83:1083-90.
- 33.- Temple DM, McCluskey M. LORATADINE, AN ANTIHISTAMINE, BLOCKS ANTIGEN-AND - INOPHORE-INDUCED LEUCOTRIENE RELEASE FROM HUMAN LUNG IN VITRO. Prostaglan- dine 1988 Apr; 35:549-54.
- 34.- Warin RP, ANTIHISTAMINE TREATMENT SELF ASSESSMENT IN CRHONIC URTICARIA. Br Med J. 1982; 284:93.