

# Tratamiento de la rinitis alérgica (IV).

## Tratamiento farmacológico sintomático

*José M.<sup>a</sup> Negro Álvarez, Francisco Sarrió Amorós, Juan Carlos Miralles López,  
Rosa Martínez López, M.<sup>a</sup> Dolores Martos Calahorro,  
Mercedes Ramírez Hernández, Carolina Mérida Fernández, Lina Rosique López*

### 1. VASOCONSTRICTORES

Las drogas simpaticomiméticas se clasifican en dos grupos dependiendo de que actúen sobre los receptores alfa (que producen vasoconstricción) o sobre los beta (vasodilatación). Inicialmente se utilizaron adrenalina y efedrina, y en la actualidad se utilizan los derivados imidazólicos, más seguros. Su uso está basado en su capacidad de producir vasoconstricción, reduciendo el flujo sanguíneo en los vasos de resistencia, al igual que el volumen en los vasos de capacitancia, disminuyendo también las secreciones.

Los más frecuentemente utilizados por vía tópica son los derivados imidazólicos, tales como la oximetazolina, xilometazolina y nafazolina. Por vía oral se han utilizado la efedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina, habitualmente asociados a antihistamínicos.

Su empleo local debe reducirse a menos de 7 días, ya que su uso más prolongado conlleva la aparición del efecto "rebote", debido a la hiperemia secundaria que comienza horas después de la administración de las gotas nasales, y que el paciente considera a menudo como un síntoma de la enfermedad, llegando incluso a aumentar la dosis, perpetuándose yatrogénicamente la sintomatología del paciente, y resultando, finalmente, una dependencia de las gotas nasales, que provoca más síntomas que la enfermedad de base. Si se programan por periodos superiores a una semana, es preferible su uso oral, en general asociado a antihistamínicos, como se comentó anteriormente, ya que así no se advierte este efecto "rebote".

Un resumen de su uso puede observarse en el gráfico 1.

Vasocostritores	
Locales:	
• Muy eficaces en el tratamiento de la obstrucción	
• No utilizar más de 10 días	
Sistémicos:	
• Menos eficaces que los tópicos	
• Se administran asociados a antihistamínicos	
• Contraindicados en: menores de 1 año, embarazo, HTA, Cardiopatía, prostatismo, Glaucoma	

Gráfico 1. Resumen de los descongestivos.

### 2. CORTICOESTEROIDES TÓPICOS

Actualmente son los fármacos más efectivos en el tratamiento de la rinitis alérgica y presentan muy pocos efectos secundarios cuando se utilizan a las dosis recomendadas. Son más efectivos que el cromoglicato y los antihistamínicos de segunda generación en el control de los síntomas.

En la actualidad se emplean diversas moléculas:

- |                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| • Beclometasona | • Flunisolide   |
| • Budesonida    | • Mometasona    |
| • Fluticasona   | • Triamcinolona |

#### *Química y farmacología*

Los corticoides tópicos nasales son derivados farmacológicos de la hidrocortisona. La estructura molecular de esta sustancia es modificada para incrementar la potencia y disminuir su absorción y efectos sistémicos:

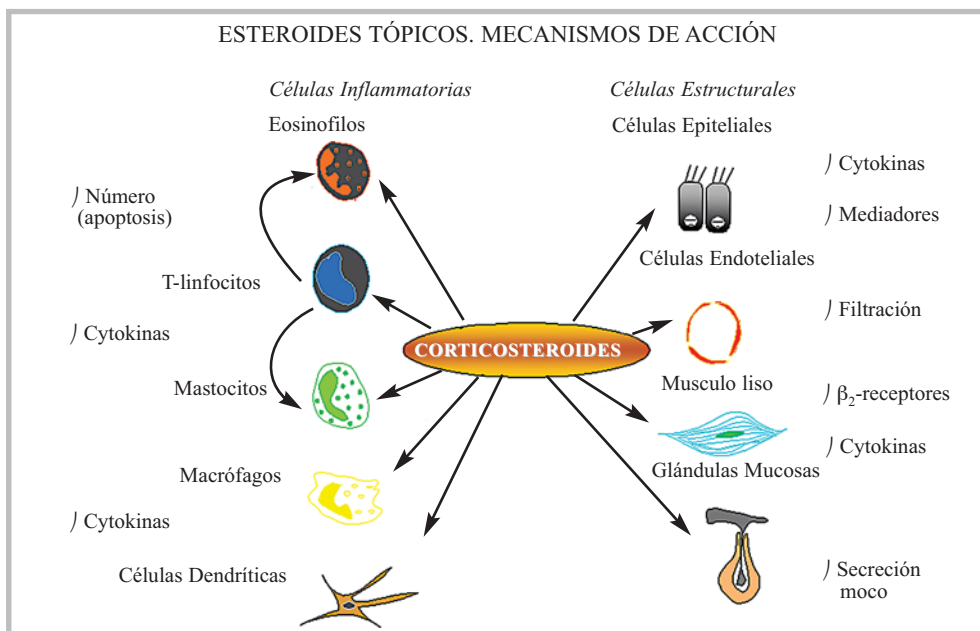


Gráfico 2. Esquema de los mecanismos de acción de los esteroides tópicos.

- Para incrementar la potencia se añade un doble anillo entre C-1 y C-2, una molécula halogenada a C-9 y un grupo clorhidro a C-21.

- La disminución de la absorción sistémica se consigue esterificando el radical hidroxil en la posición 17, 21, aumentando el primer paso metabólico (disminuye la biodisponibilidad) y la lipofilidad (aumenta la retención del fármaco por los tejidos).

La potencia de los corticoides tópicos nasales de 1ª generación (beclometasona y budesonida) es similar a la de los de 2ª generación (fluticasona, mometasona y flunisolida), aunque estos presentan una menor absorción sistémica. No obstante, los efectos secundarios no dependen solo de la absorción sistémica, sino que dependen también del volumen de distribución, vida media plasmática, volumen de depuración y grado de metabolización presistémica, aspectos en los que budesonida basa su baja actividad sistémica.

**Mecanismo de acción**

Los corticoides actúan penetrando la membrana celular y uniéndose a receptores hormonales citoplasmáticos. El complejo esteroide-receptor es transferido al núcleo, donde se une a lugares específicos de la molécula de DNA. Estos lugares tienen una influencia reguladora en la síntesis proteica.

Parece que los corticoides pueden vaciar los depósitos de histamina, disminuir el número de mastocitos e inhibir la síntesis de histamina por éstos. Reducen el número de eosinófilos, con la consiguiente disminución de la liberación de sus proteínas citotóxicas. También disminuyen la permeabilidad vascular con reducción del edema de la mucosa y de la penetrabilidad del alérgeno.

El efecto de los glucocorticoides intranasales está basado en su actividad local; la administración de corticoides sistémicos a dosis equivalentes no producen los mismos efectos. La razón para utilizar los glucocorticoides intranasales en el tratamiento de la rinitis alérgica es que se pueden conseguir altas concentraciones del fármaco en los receptores de la mucosa nasal, con mínimo riesgo de aparición de efectos sistémicos adversos.

Inhiben la inflamación alérgica en la nariz actuando a diferentes niveles. Se ha demostrado que disminuyen la liberación de mediadores, tanto en la fase inmediata como en la tardía de la reacción alérgica, tras la realización de provocaciones alérgeno-específicas.

En el gráfico 2 puede observarse un esquema de los mecanismos de acción de los esteroides tópicos.

**Efectos colaterales**

A. *Locales:* Como efectos secundarios dignos de mención es preciso señalar: he-

morragias nasales, prurito nasal, estornudos en salva transitorios tras su administración, cefalea, sequedad de mucosa nasal y, en muy raras ocasiones, puede aparecer una sobreinfección micótica y perforaciones del tabique nasal; esta complicación probablemente en relación con el daño ocasionado en el tabique por un uso inapropiado de los aerosoles presurizados. Biopsias de la mucosa nasal, después de 5 años de tratamiento, no han demostrado la existencia de atrofia de la mucosa nasal.

La aplicación de una sola dosis diaria posiblemente reduzca la aparición de algunos de estos efectos.

**B. Sistémicos:** La potencial absorción sistémica de los corticoides tópicos intranasales y su efecto sobre el eje hipofisopararrenal (HPA) y el crecimiento en niños, ha sido evaluada en muchos estudios, sin encontrar ningún efecto cuando se utilizan con las dosis recomendadas.

A pesar de estos resultados, en niños se deben utilizar las dosis más bajas posibles y monitorizar la tasa de crecimiento. Por otra parte, no está demostrado que dosis mayores a las recomendadas para cada fármaco incrementen su eficacia.

Con respecto a la seguridad durante el embarazo, hay pocos estudios documentados con corticoides intranasales. En trabajos realizados en mujeres asmáticas embarazadas con beclometasona y budesonida inhaladas, no se observaron efectos sobre el resultado del embarazo ni aumento del riesgo para el feto, por lo que estos fármacos son los recomendados durante el embarazo.

### **Preparaciones, uso y recomendaciones**

Los corticoides tópicos nasales están disponibles en forma acuosa, en presentaciones con propelentes freon (aerosoles presurizados) y en cápsulas monodosis de polvo seco. Las presentaciones acuosas pueden ser particularmente útiles en aquellos pacientes en los que las preparaciones freon causan sequedad de mucosa, costras o epistaxis. La presentación en polvo favorece la adhesión del fármaco en el medio húmedo que constituya la mucosa nasal.

El efecto de estos fármacos sobre la congestión nasal y sus propiedades antiinflamatorias los hacen preferibles frente a otros tratamientos, fundamentalmente en la rinitis alérgica perenne (RAP), sobretodo cuando la obstrucción es el síntoma principal.

Debido a su mecanismo de acción, los corticoides tópicos tienen un inicio de ac-

ción lento y necesitan unas pocas horas para ser efectivos. Son eficaces después de 7 horas de iniciar el tratamiento, aunque para conseguir su máxima eficacia pueden requerir hasta 2 semanas. Los corticoides tópicos de 2ª generación tienen un inicio de acción más rápido, por lo pueden ser utilizados a demanda en pacientes con síntomas episódicos, aunque lo habitual es utilizarlos como tratamiento de mantenimiento.

La falta de respuesta al tratamiento con estos fármacos puede ser debido a la existencia de:

- Moco en fosas nasales. En estos casos se aconseja la realización de lavados nasales con suero fisiológico antes de la aplicación del fármaco.

- Obstrucción nasal importante. La asociación con un descongestionante tópico, durante no más de 7 días, puede mejorar la llegada del fármaco a la mucosa nasal.

Un resumen de los principales preparados comerciales aparece en la tabla I.

### **Valoración clínica**

La utilización regular de estos fármacos es efectiva para reducir la congestión nasal, rinorrea, estornudos y prurito en adultos y niños. En numerosos estudios se ha demostrado su eficacia tanto en la rinitis alérgica estacional (RAE) como en la rinitis alérgica perenne (RAP). Se han realizados extensas revisiones de estudios clínicos sobre beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona y triamcinolona, y en todos ellos se confirma la eficacia clínica de estos fármacos.

Otros estudios han demostrado que los corticoides tópicos nasales son más efectivos que los antihistamínicos sistémicos, antihistamínicos tópicos y cromoglicato tópico. En un metaanálisis, realizado el año 1998, se confirmó la mayor eficacia de los corticoides tópicos respecto a los antihistamínicos, en el control de todos los síntomas nasales en la rinitis alérgica (RA).

La falta de respuesta a estos fármacos puede ser debida, como señalamos antes, a existencia de mucosidad en las fosas nasales o de obstrucción nasal importante, así como a interrupción del tratamiento por la aparición de efectos secundarios o por la aplicación incorrecta del spray nasal.

## **3. ANTICOLINÉRGICOS**

### **Química y farmacología**

El Bromuro de Ipratropio es un compuesto anticolinérgico relacionado con la

TABLA I. Resumen de los principales corticosteroides tópicos nasales.

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis niños	Dosis adultos
Beclometasona	Beclorino	Spray nasal acuoso: 1 aplic=50 mcg	6-12 años: 2 aplic/fosa nasal/12 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 12 horas.
Budesonida	Rhinocort 64	Spray nasal acuoso: 1 aplic=64 mcg	> 6 años: 1-2 aplic/fosa nasal/1 vez al día	1-2 aplic/fosa nasal/ 1 vez al día
Fluticasona	Neorinactive-100	Spray nasal acuoso: 1 aplic=100 mcg	> 6 años: 2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.
	Olfex nasal	Cápsulas polvo seco: 1 caps=100 mcg	> 6 años: 1 caps/fosa nasal/ 12 horas.	1 caps/fosa nasal/ 12 horas.
	Flixonase	Spray nasal acuoso: 1 aplic= 50mcg	4-11 años: 1 aplic/fosa nasal/ 24 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.
Mometasona	Fluinol	Spray nasal acuoso: 1 aplic= 50mcg	4-11 años: 1 aplic/fosa nasal/ 24 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.
	Rinosone	Spray nasal acuoso: 1 aplic= 50mcg	4-11 años: 1 aplic/fosa nasal/ 24 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.
	Nasonex	Spray nasal acuoso: 1 aplic=50 mcg	6-11 años: 1 aplic/fosa nasal/ 24 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.
	Rinelon	Spray nasal acuoso: 1 aplic=50 mcg	6-11 años: 1 aplic/fosa nasal/ 24 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.
Triamcinolona	Nasacort	Spray nasal acuoso: 1 aplic=55 mcg	6-12 años: 1 aplic/fosa nasal/ 24 horas.	2 aplic/fosa nasal/ 24 horas.

atropina. Se absorbe escasamente, teniendo una buena actividad tópica.

#### Mecanismo de acción

Actúa selectivamente en los receptores muscarínicos, cuya activación por la acetilcolina liberada por el sistema nervioso parasimpático, induce la secreción de moco por parte de las glándulas seromucosas nasales.

En el gráfico 3 pueden verse las principales características del bromuro de ipratropio.

Bromuro de Ipratropio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz en controlar la hidrorrea, pero no los estornudos ni la obstrucción.</li> <li>• Como efectos secundarios puede producir sequedad, irritación y ardor local.</li> </ul>

Gráfico 3. Principales características del Bromuro de Ipratropio.

#### Efectos colaterales

Los efectos colaterales sistémicos de tipo colinérgico, tales como la sequedad de boca, retención urinaria, alteraciones de la visión y taquicardia aparecen raramente.

#### Dosificación

Está disponible en solución acuosa para uso tópico nasal, administrándose 20 µg

por pulverización. Se recomiendan 2 a 3 pulverizaciones, por cada fosa nasal, tres veces al día.

#### Valoración clínica

Se ha empleado en rinitis perenne alérgica y no alérgica, mejorando fundamentalmente la hidrorrea, siendo su efecto máximo de 1 a 4 horas tras la administración, con resultados más modestos sobre estornudos, congestión nasal y drenaje postnasal. Los efectos secundarios más frecuentes son sequedad nasal, epistaxis y cefalea.

## 4. ANTIHISTAMÍNICOS

#### Antecedentes históricos

Los primeros antihistamínicos anti-H<sub>1</sub> comenzaron a estudiarse a finales de los años 30, siendo introducidos en la práctica clínica en la década de los 40. Posteriormente se sintetizaron diversos anti-H<sub>1</sub>, los denominados "clásicos", cuya principal limitación eran sus efectos secundarios (acción anticolinérgica y depresión del Sistema Nervioso Central). En los últimos años, se han desarrollado nuevas moléculas sin efecto depresor del SNC, algunas comercializadas en nuestro país desde hace años (Astemizol, Mequitazina, Terfenadina, Cetirizina, Ebastina, Loratadina, Fexofenadina y Azelasti-

## HISTORIA DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

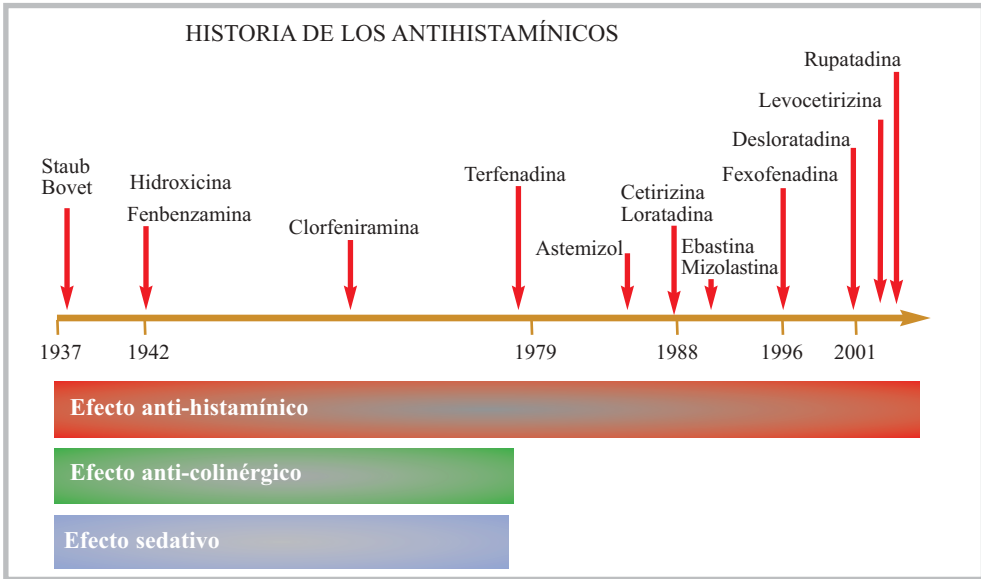


Gráfico 4. Historia de los antihistamínicos.

na), otros de más reciente comercialización (Desloratadina, Levocetirizina y Rupatadina) (gráfico 4). De estas moléculas, rupatadina añade un nuevo mecanismo al antagonismo antihistamínico, que es la inhibición de otros mediadores específicos de la inflamación, en este caso el PAF.

### Receptores de histamina

El descubrimiento de sustancias químicas que antagonizan específicamente los efectos farmacológicos de la histamina, ha dado lugar a la definición de dos subtipos de receptores:  $H_1$  y  $H_2$ . La estimulación de los receptores  $H_1$  origina la contracción de la musculatura lisa de las vías respiratorias y el aparato gastrointestinal; la de los receptores  $H_2$  produce secreción de ácido gástrico por las células parietales gástricas. Se ha descrito un tercer receptor,  $H_3$ , posiblemente situado a nivel de las terminaciones nerviosas, no habiéndose establecido de momento su importancia en la patología nasal.

Los antihistamínicos  $H_1$  presentan una alta selectividad para los receptores  $H_1$ , teniendo escaso efecto en los receptores  $H_2$  o  $H_3$ . Los anti  $H_1$  de primera generación pueden también actuar sobre los receptores colinérgicos muscarínicos, alfaadrenérgicos y serotoninérgicos, mientras que pocos de los de segunda generación tienen algunas de estas características. La escasez de efectos secundarios sobre el SNC de los antihistamínicos de segunda generación, puede ser de-

bida a su dificultad para traspasar la barrera hematoencefálica y a su unión preferente y estable a los receptores  $H_1$  periféricos.

### Mecanismo de acción

A bajas concentraciones, los antihistamínicos  $H_1$  son antagonistas competitivos de la histamina. A concentraciones mayores, los antihistamínicos de segunda generación también son inhibidores no competitivos.

*In vitro*, algunos anti  $H_1$  previenen la liberación de mediadores de la inflamación por los basófilos y mastocitos. In vivo, el pretratamiento con algunos antihistamínicos de segunda generación disminuye la liberación de mediadores, después de la provocación antigénica, en la mucosa nasal o en la piel de pacientes sensibilizados al antígeno.

### Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Los antihistamínicos  $H_1$  se absorben bien después de la administración oral, consiguiendo a menudo concentraciones máximas plasmáticas en las siguientes 2 horas. Muchos antihistamínicos son metabolizados por el sistema microsomal hepático. Las concentraciones plasmáticas son relativamente bajas después de una dosis oral única, lo cual indica una importante extracción en el primer paso hepático. La vida media plasmática es variable: la de la clorfenirami-

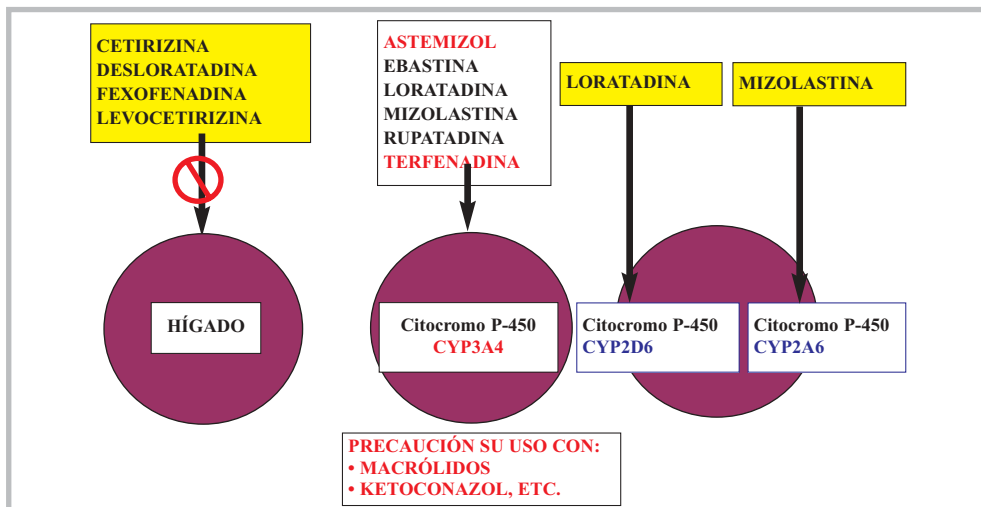


Gráfico 5. Esquema del metabolismo hepático de los antihistamínicos de segunda generación.

na es de aproximadamente 24 horas, mientras que la de la acrivastina es de alrededor de 2 horas. La vida media de algunos antihistamínicos es más corta en niños y más prolongada en ancianos, pacientes con disfunción hepática y en pacientes tratados con ketoconazol, eritromicina u otros inhibidores del sistema microsomal hepático.

En el gráfico 5 podemos observar un esquema del metabolismo hepático de los antihistamínicos de segunda generación, en el gráfico 6 un esquema del posible mecanismo de cardiotoxicidad de los antihistamínicos, y en el gráfico 7 su biodisponibilidad.

La cetirizina es un metabolito activo de la hidroxicina, la Fexofenadina de la Terfenadina y la Desloratadina de la Loratadina, por lo que no son metabolizados de forma importante por el hígado.

#### Clasificación

*Clásicos o de primera generación.* Los antihistamínicos clásicos son variantes de una estructura química básica semejante a la histamina. Los principales grupos farmacológicos son:

- *Etilendiaminas:* tripelenamina, pirilamina y antazolina.

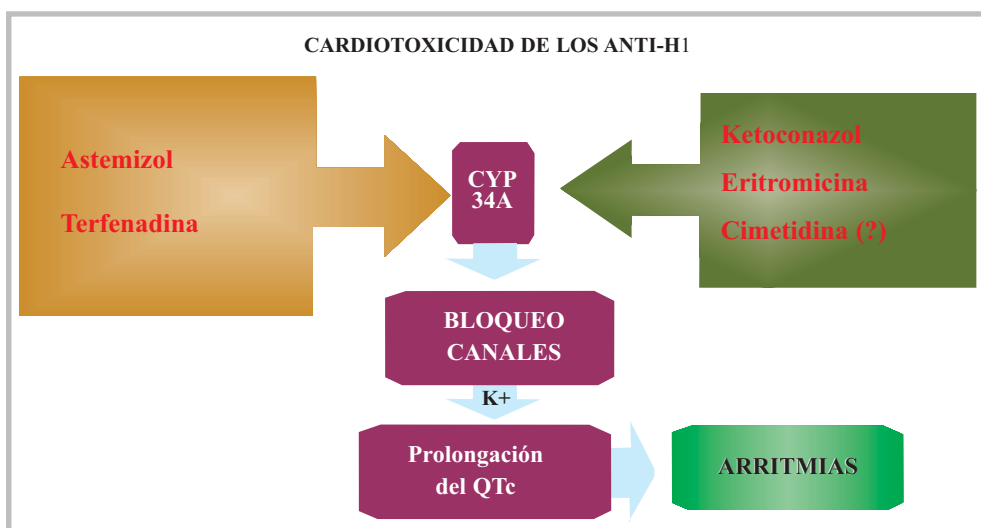


Gráfico 6. Esquema del metabolismo hepático de los antihistamínicos de segunda generación.

## ANTIHISTAMÍNICOS H1

DROGAS	SISTEMA ENZIMÁTICO	BIODISPONIBILIDAD
<b>Astemizol</b>	<b>CYP3A4</b>	<b>2%</b>
Cetirizina	No	70%
Desloratadina	No	83-87
Ebastina	CYP3A4	Muy baja
Fexofenadina	No	60-70%
Loratadina	CYP3A4, 2D6	14%
Levocetirizina	No	90-95%
Mizolastina	CYP3A4, 2A6	65%
Rupatadina	CYP3A4	?
<b>Terfenadina</b>	<b>CYP3A4</b>	<b>1,6%</b>

Gráfico 7. Biodisponibilidad de los antihistamínicos de segunda generación.

- *Etanolaminas*: difenhidramina, clemastina y doxilamina.
- *Alquilaminas*: clorfeniramina, bromfeniramina y tripolidina.
- *Piperacinas*: hidroxicina, ciclicina y medicina.
- *Piperidinas*: ciproheptadina.
- *Fenotiazinas*: prometacina y trimepricina.

En la tabla II, puede verse un resumen de los preparados comerciales más utilizados.

*Antihistamínicos de segunda generación*: En los últimos años, se han desarrollado nuevas moléculas sin efecto depresor del SNC, algunas comercializadas en nuestro país desde hace años: Astemizol (ya no se utiliza), Mequitazina, Terfenadina (ya no se utiliza), Cetirizina, Ebastina, Loratadina, Mizolastina, Fexofenadina, Levocavastina y Azelastina.

Existen otros de más reciente comercialización: desloratadina, levocetirizina y rupatadina.

TABLA II. Antihistamínicos de primera generación más utilizados.

Grupo	Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis adultos	Dosis niños
Etanolaminas	Clorhidrato de Difenhidramina	Benadryl	Caps:25 y 50mg Jarabe 5cc=12,5 mg	25-50 mg 3-4 veces/día	>10Kg: 12,5-25 mg/3-4 veces/d <10Kg:6,25-12,5mg/3-4 veces/d
	Fumarato de Clemastina	Tavegil	Comp 1 mg Solución 10 cc = 1 mg Amp 5 cc = 2 mg	1-2 mg/12 horas IM o IV/12 horas	0,25-0,50 mg/12 horas
Alquilaminas	Maleato de dextro-clorfeniramina	Polaramine	Repetabs 6 mg Tabletas 2 mg Jarabe 5cc = 2 mg Amp 5 cc = 5 mg	6 mg/12 horas 2 mg/6 horas IM o IV/12 horas	<5 años:0,5 mg/6 horas >5 años:1 mg/6 horas
	Clorhidrato de tripolidina	Actiphyl	Comp 2,5 mg Solución 3,5 cc = 1 mg	2,5-5 mg/8 horas	1,5 mg/8 horas
Piperazinas	Diclorhidrato de hidroxicina	Atarax	Comp 25 mg Jarabe 1 cc = 2 mg	25 mg/6-8 horas	< 6 años: 50 mg/día > 6 años: 50-100 mg/día
Fenotiazinas	Clorhidrato de Prometazina	Fenergan	Grag 25 mg Gotas 1 mg Jarabe 1 cc = 1 mg Amp 2 cc = 50 mg	50-150 mg/día repartidos	<3 años:2-15 mg/día 3-8 años:15-25 mg/día 8-15 años:25-50 mg/día
	Mequitazina	Mircol	Caps 5 mg	5 mg/12 horas	—
Piperidinas	Clorhidrato de ciproheptadina	Periactin	Tabl 4 mg Jarabe 5 cc = 2 mg	4-20 mg/día repartidos	2-6 años:2 mg/8 horas 7-14 años:4 mg/8 horas
	Maleato de azatadina	Lergocil	Comp 1 mg Jarabe 5 cc = 0,5 mg	1 mg/12 horas	6-12 años:0,5-1 mg/12 h

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Posología	Precio (euros)	Costo/día (euros)
Cetirizina	Zyrtec	20 comp 10 mg	1 comp/día	8,54	0,43
Ebastina	Ebastel	20 comp 10 mg	1 comp/día	12,65	0,63
	Ebastel Forte	20 comp 20 mg	1 comp/día	20,33	1,02
Fexofenadina	Telfast	20 comp 120 mg	1 comp/día	9,27	0,46
Loratadina	Clarityne	20 comp 10 mg	1 comp/día	6,44	0,32
Mizolastina	Mizolen	20 comp 10 mg	1 comp/día	10,61	0,53
Levocetirizina	Xazal	20 comp 5 mg	1 comp/día	11,17	0,56
Desloratadina	Aerius	20 comp 5 mg	1 comp/día	12,32	0,62
Rupatadina	Rupafin	20 comp 10 mg	1 comp/día	12,65	0,63

Gráfico 8. Principales antihistamínicos de segunda generación orales.

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Posología	Precio (euros)	Costo/día (euros)
Azelastina	Afluon	140 mcg dosis 10ml	1 dosis/fosa/12h	8,47	0,47
		140 mcg dosis 20ml	1 dosis/fosa/12h	15,41	0,43
Levocabastina	Livocab nasal	0.05% 10 ml	2 dosis/fosa/12h	7,42	0,83
		0.05% 20 ml	2 dosis/fosa/12h	13,50	0,76

Gráfico 9. Principales antihistamínicos de segunda generación tópicos.

En el gráfico 8 se encuentra un resumen de los preparados comerciales orales utilizados habitualmente y en el gráfico 9 de los tópicos.

### Efectos secundarios

*Primera generación:* Su efecto secundario más importante es la sedación, lo que limita de forma importante su uso.

Otros efectos secundarios son anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento, así como los efectos colaterales de tipo colinérgico: retención urinaria, sequedad de boca, palpitaciones, hipotensión y cefaleas.

También están descritas dermatitis, leucopenia, agranulocitosis y lesiones hepáticas.

*Segunda generación:* Los antihistamínicos de segunda generación presentan menos efectos secundarios a nivel de SNC que los de primera, aunque cuando se excede las dosis recomendadas puede interferir la actividad del SNC. La mayoría de estos fármacos no aumentan los efectos del alcohol, diazepam o sustancias relacionadas cuando se administran de forma conjunta con estos agentes, aunque la mequitazina sí presenta sedación cuando se administra junto con alcohol.

En algunos de estos antihistamínicos se han descrito importantes efectos secundarios por lo que ya no se utilizan. Así, terfe-

nadina y astemizol no deben de emplearse asociados a macrólidos (ej: eritromicina) ni a antifúngicos orales (ej: ketoconazol o itraconazol). La terfenadina, aunque es segura a dosis máximas (en adultos) de 120 mg cada 24 horas, en circunstancias excepcionales, puede producir alargamiento del QT del ECG, con el consiguiente riesgo que aparezca una arritmia ventricular.

El astemizol puede estimular el apetito e inducir un inapropiado aumento de peso.

La azelastina y la levocabastina intranasal pueden producir ocasionalmente irritación de la mucosa. La azelastina puede ocasionar un sabor metálico, incluso cuando se administra intranasalmente.

### Uso en el embarazo y lactancia

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos hace una clasificación para el uso de antihistamínicos durante la gestación, de acuerdo con la documentación existente y la relación riesgo/beneficio conocida.

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> estudiados en este sentido se sitúan en dos categorías distintas: categoría B (probablemente seguros, sin toxicidad en estudios animales y/o no toxicidad demostrada en estudios controlados en mujeres), y categoría C (efectos adversos en estudios animales, sin estudios controlados disponibles en mujeres).

De acuerdo con esta clasificación, podemos agrupar los antihistamínicos comercializados en España (2004) en:

- Antihistamínicos H<sub>1</sub> de la Categoría B, y que generalmente se acepta su uso durante el embarazo mientras no haya alternativas más seguras:
  - Dexclorfeniramina (Polaramine®).
  - Difenhidramina (Benadryl®).
  - Dimenhidrinato (no se debe de utilizar en el 3er trimestre del embarazo) Saldeva, Biodramina®, Cinfamar®, etc.).
  - Doxilamina (Cariban®, Dormidina®, etc.).
  - Azatadina (Lergocil®).
  - Ciproheptadina (Periactin®, Dynamogen®, Pranzo®).
  - Loratadina (Clarityne®, Civeran®, Optimin®, Velodan®, Loratadina Cinfa®, etc.).
    - Cetirizina (Zyrtec®, Alerlisis®, Virlix®, Reactine®, Virdox®, Cetirizina Merck EFG®, etc.).
- Antihistamínicos H<sub>1</sub> de Categoría C:
  - Bromfeniramina (Ilvico®).
  - Triprolidina (Proactidil®).
  - Prometazina (Actithiol antihistamínico®).
  - Clemastina (Tavegil®).
  - Hidroxicina (Atarax®).
  - Fexofenadina (Telfast®).

De los siguientes antihistamínicos no se tiene datos sobre su uso en el embarazo, por lo que por el momento no deben de emplearse:

- Ebastina (Ebastel®, Bactil®).
- Azelastina (Aflun®).
- Mizolastina (Mizolen®, Zolistan®, Mistamine®).
- Levocetiricina (Xazal®, Muntel®).
- Rupatadina (Rupafin®, Rinialer®, Alergoliber®).
- Desloratadina (Aerius®).

En cualquier caso, el número de pacientes embarazadas estudiadas es muy pequeño y, de momento, parece lógico evitar en lo posible todo antihistamínico de segunda generación durante la gestación, especialmente durante el primer trimestre.

En la lactancia, muchos antihistamínicos, especialmente los de segunda generación, carecen de estudios de excreción en la leche materna, por lo que antes de tomarlos, la paciente con alergia, debe de consultar con su Médico de Familia, Pediatra o su Alergólogo.

## 5. ANTIHISTAMÍNICOS RECIENTEMENTE COMERCIALIZADOS

En los últimos años se están llevando a cabo grandes esfuerzos por conseguir el antihistamínico ideal (gráfico 10), que además posea las propiedades adicionales expuestas en el gráfico 11. Nos centraremos en la revisión de los últimos introducidos en el mercado español:

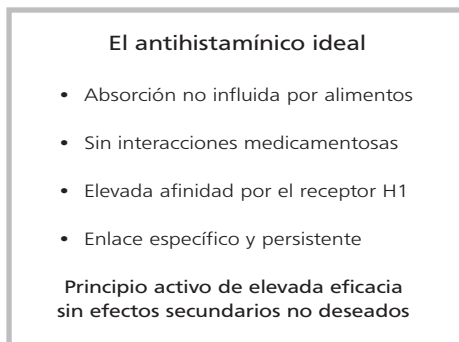


Gráfico 10. Características del antihistamínico ideal.

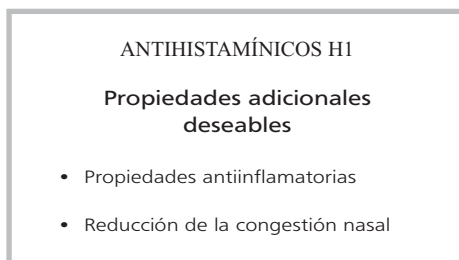


Gráfico 11. Propiedades adicionales que debe de poseer el antihistamínico ideal.

### LEVOCETIRIZINA

Es el enantiómero-L del racemato cetirizina diclorhidrato, antagonista de segunda generación de los receptores H<sub>1</sub>.

#### *Mecanismo de acción*<sup>1,2</sup>

Es el enantiómero activo de la cetirizina y posee una afinidad por los receptores H<sub>1</sub> dos veces superior a la cetirizina ya que no compete por los mismos con el enantiómero D que posee una potencia treinta veces menor.

#### *Farmacocinética*<sup>1</sup>

Su absorción oral es rápida ya que es capaz de alcanzar concentraciones plasmáticas máximas a 0,9 h después la admi-

nistración de una dosis de 5 mg. Estas concentraciones fueron de 270 ng/ml (en administración de dosis única) y 308 ng/ml (en dosis repetidas). Es independiente de la toma junto a alimentos. Su biodisponibilidad es cercana al 100%.

Se une a las proteínas plasmáticas entre un 90-95% y la semivida plasmática en adultos es aproximadamente de 8 h. Se metaboliza menos de un 14% de la dosis administrada por lo que su interacción con otras sustancias es poco probable.

Debido a su bajo grado de metabolización sólo precisa ajuste de dosis si el paciente presenta insuficiencia hepática e insuficiencia renal conjuntamente.

Se excreta fundamentalmente por la orina (85.4%) de forma inalterada, y un 12.9% por las heces tras 168 horas después de administrar la dosis comercializada de 5 mg. En caso de insuficiencia renal debe ajustarse la dosis aumentando el intervalo entre las mismas en función de la gravedad del cuadro.

#### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

Se deben tragar enteros.

En adultos y niños mayores de 6 años un comprimido de 5 mg una vez al día. En niños menores de 6 años no se recomienda, ya que no es posible todavía ajustar dosis en función del peso.

En insuficiencia renal como dijimos anteriormente debemos ajustar la dosis aumentando el intervalo de administración dependiendo del aclaramiento de creatinina del paciente (tabla III).

Como hemos indicado en el apartado anterior no es preciso ajustar las dosis en insuficiencia hepática.

#### Eficacia clínica

Se considera a la cetirizina como un fármaco eficaz tanto para la rinitis alérgica es-

tacional como perenne, dada su alta potencia y escasos efectos secundarios. En un estudio se comparó la levocetirizina frente a la cetirizina en pacientes con rinitis alérgica estacional, siendo ambas igual de efectivas y superiores a placebo<sup>3</sup>

Hasta el momento se han publicado ensayos clínicos de levocetirizina frente a placebo, en pacientes con rinitis alérgica estacional y en rinitis alérgica perenne.

#### Rinitis alérgica estacional<sup>4</sup> (Anexo 1):

Uno de ellos se trata de un estudio de búsqueda de dosis controlado frente a placebo, aleatorizado y doble ciego donde se incluyen 470 pacientes que van a recibir unos placebo, otros levocetirizina 2,5 mg, otros levocetirizina 5 mg y levocetirizina 10 mg una vez al día durante dos semanas. Se mide primero el nivel basal sobre la escala T4SS (Total Four-Symptom Score) que mide: estornudos, rino-rrrea, prurito nasal y prurito ocular con puntuaciones verbales de 0-3 puntos para cada síntoma (rango total de puntos 0-12) y se compara con mediciones posteriores sobre la misma escala. Las condiciones del estudio son que el efecto mínimo del tratamiento con respecto al placebo sea de un punto sobre el mismo. Las 3 dosis de levocetirizina consiguen disminuciones en el valor global de la escala T4SS a lo largo de todo el periodo respecto a placebo. Las diferencias respecto a placebo son 0,91; 1,11 y 1,61 unidades ( $p < 0,001$ ) con las dosis de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente por lo que la dosis de levocetirizina 2,5 mg no cumple el criterio de eficacia preespecificado. Se ve una relación dosis-dependiente ( $p < 0,0001$ ).

Los efectos adversos fueron leves-moderados e incluyeron dolor de cabeza, somnolencia, fatiga y boca seca, siendo mayor la incidencia con la dosis de 10 mg, por lo que se concluye que la dosis óptima es la de 5 mg.

No se realizaron electrocardiogramas para verificar que no hubiese modificaciones del intervalo QTc.

#### Rinitis alérgica perenne<sup>5</sup> (Anexo 2):

Se realizó otro ensayo igual que el anterior, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo. Participaron 294 pacientes, que recibieron placebo o levocetirizina 5 mg una vez al día durante 6 semanas. El resultado principal es el cambio en la escala T4SS.

La Levocetirizina consiguió una disminución de 1,22 unidades ( $p < 0,001$ ) en la 1ª y 4ª semana del tratamiento, disminuyendo en un 1,17 (0,70-1,64;  $p < 0,001$ ) la conges-

TABLA III. Posología de levocetirizina en pacientes con insuficiencia renal.

	Cl Cr (ml/min)	Pauta
Normal	$\geq 80$	1 comprimido/24 horas
Leve	50-79	1 comprimido/24 horas
Moderada	30-49	1 comprimido/48 horas
Severa	$< 30$	1 comprimido/72 horas
Enfermedad renal terminal		
-diálisis	$< 10$	contraindicado

tión nasal a lo largo de todo el tratamiento (seis semanas), si bien esta variable no se incluyó entre los objetivos del estudio y, por lo tanto, no se puede valorar su relevancia.

Los efectos adversos fueron leves a moderados. Los pacientes en tratamiento con levocetirizina experimentaron con mayor frecuencia somnolencia. No se registraron modificaciones en el intervalo QTc.

Los autores concluyen que levocetirizina 5 mg es eficaz y segura en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y destacan la reducción en la congestión nasal conseguida.

### **Efecto sobre la congestión nasal**

Se realizó un ensayo aleatorio controlado con placebo, durante seis semanas de tratamiento que demostró que había una mejoría relativa del 83% ( $p < 0.001$ ) a lo largo del estudio. Lo que nos demuestra que, aunque se considera tradicionalmente que los antihistamínicos no mejoran la congestión nasal, en este caso parece que sí lo hacen.

### **Seguridad**

Reacciones adversas (RAM)<sup>1</sup>. A las dosis recomendadas de 5 mg diarios, se han comunicado reacciones en un 4% de pacientes más que con placebo. La incidencia de reacciones adversas ligeramente sedativas como somnolencia (5.6%), fatiga (1.5%) y astenia (1.1%) fueron las más comunes; 8,2% con 5 mg de levocetirizina y 3,2% con placebo, que se resolvieron sin secuelas.

No presenta capacidad mutagénica ni carcinogénica para humanos.

Tampoco parece tener efectos cardíacos como la prolongación del intervalo QT.

### **Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

No utilizar en menores de 6 años porque los comprimidos no permiten el ajuste posológico.

Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Se recomienda que los pacientes que vayan a conducir o a realizar actividades potencialmente peligrosas no superen la dosis recomendada.

### **Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

Según datos obtenidos en un número limitado de embarazadas, cetirizina parece que no tiene efectos adversos sobre el em-

barazo. No se dispone de datos clínicos sobre levocetirizina.

No se recomienda su uso durante la lactancia.

### **Interacciones<sup>1</sup>**

No hay estudios de interacciones con levocetirizina. En los estudios realizados con el compuesto racémico, cetirizina, no se han observado interacciones clínicamente relevantes.

En pacientes sensibles, la administración conjunta con alcohol u otros depresores del SNC, puede tener efectos sobre el SNC, aunque se ha demostrado que cetirizina no potencia el efecto del alcohol.

### **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

Pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina  $< 10$  ml/min.)

Reacciones de hipersensibilidad previa a cualquiera de sus componentes o a cualquier derivado piperacínico.

### **Sobredosis<sup>1</sup>**

Pueden producir somnolencia en adultos, y en niños agitación seguida por somnolencia. No existe tratamiento específico en caso de sobredosificación, salvo las medidas básicas como lavado gástrico y las medidas de soporte o sintomáticas. No se elimina por hemodiálisis ni existen antídotos.

### **RUPATADINA**

Es un nuevo anti-H<sub>1</sub> comercializado para el tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne.

### **Mecanismo de acción y farmacocinética**

Tiene un doble mecanismo de acción, ya que por un lado es antagonista de la histamina de acción prolongada, actuando selectivamente en el receptor H<sub>1</sub> periférico (no sedante), y por otro es antagonista del factor activador de plaquetas (PAF)<sup>6</sup>. Posee propiedades antialérgicas, al inhibir la degranulación de los mastocitos y la liberación de citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa) en mastocitos y monocitos<sup>7</sup>.

Tras la administración oral, la absorción (unión a proteínas plasmáticas en un 98,5-99%) es rápida, alcanzando la concentración plasmática máxima antes de una hora ( $t_{max}=0,75$ ). Se metaboliza en el citocromo P<sub>450</sub> hepático (isoenzima CYP3A4), y es eliminada (semivida=5,9 horas) por las heces (61%) y orina (35%)<sup>7</sup>.

### Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido) al día en pacientes mayores de 12 años (no hay estudios de seguridad ni eficacia antes de esa edad)<sup>7</sup>.

### Eficacia clínica (Anexo 3)

Actualmente se cuenta con un ensayo clínico en fase III publicado de forma completa, en el que rupatadina ha mostrado ser una alternativa eficaz y segura al tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional<sup>8</sup>. Así, en este estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con loratadina y placebo, la puntuación media total de síntomas diarios (variable principal), fue significativamente inferior en los grupos tratados con rupatadina 10 y 20 mg que en el grupo tratado con loratadina 10 mg según el análisis por protocolo ( $p < 0,03$ ), aunque no en el análisis por intención de tratar. En este análisis por protocolo, las variables secundarias también mostraron síntomas significativamente más leves en pacientes tratados con rupatadina.

En otro estudio aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos y comparativo con placebo y ebastina proporcionado por el laboratorio, a pesar de que rupatadina muestra una tendencia hacia un mejor control de los síntomas que ebastina (puntuación de síntomas un 22% más bajo con rupatadina), la diferencia no alcanza significación estadística<sup>9,9a</sup>.

En el resto de la información (abstract), rupatadina se muestra superior a placebo en la reducción de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne<sup>10</sup>.

### Seguridad

En los estudios clínicos realizados (rupatadina versus placebo), se comunicaron reacciones adversas atribuibles al fármaco, en un 8% de los pacientes, de los cuales las más frecuentes fueron las cefaleas (tabla IV).

TABLA IV. Efectos secundarios en el tratamiento con rupatadina.

Frecuencia	Porcentaje de aparición	Síntomas
Muy frecuentes	16-23,4%	cefalea
Frecuentes	1-10%	somnolencia, astenia, fatiga.
Infrecuentes	0,1-1%	sequedad de boca, faringitis, dispepsia, aumento del apetito, rinitis

Por el momento, no se han observado alteraciones en el intervalo QT del electrocardiograma<sup>11</sup>. Al respecto, en un estudio publicado en el British Journal of Pharmacology en el año 1999, que evaluaba el efecto de rupatadina sobre los canales cardíacos humanos Kv 1.5, los autores concluyen que el bloqueo de dichos canales únicamente acontece a concentraciones plasmáticas mucho más elevadas que las alcanzadas a dosis terapéuticas en el hombre, y que, por tanto, no debe esperarse un efecto proarrítmico de rupatadina debido al bloqueo del canal  $k(+)$ <sup>11b</sup>.

Debe usarse con precaución en ancianos y al conducir o manejar maquinaria. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática, menores de 12 años, durante el embarazo y lactancia, ni simultáneamente con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central ni con inhibidores del isoenzima CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina, etc.). A dosis terapéuticas no interacciona con el alcohol. No se han comunicado casos de sobredosis, pero si ocurrieran, deberían tratarse sintomáticamente y con las medidas de soporte necesarias.

### DESLORATADINA

La desloratadina es el metabolito principal de la loratadina. Antagonista de la histamina de acción prolongada, no sedante, con actividad selectiva en el receptor H<sub>1</sub> periférico.

### Mecanismo de acción y farmacocinética

La desloratadina bloquea de forma potente y selectiva el receptor H<sub>1</sub> de la histamina, por lo que inhibe la producción o liberación de varios mediadores de la inflamación<sup>12,13</sup>. En el bloqueo de los receptores H<sub>1</sub>, es 200 veces más potente que loratadina y fexofenadina, en reparaciones "in vitro" de células bronquiales humanas<sup>14</sup>. Sin embargo, esta superior potencia "in vitro" no se ha traducido en estudios comparativos en humanos. De forma indirecta, suprime la liberación de diversas citocinas, reduciendo así la quimiotaxis de eosinófilos inducida por PAF.

La desloratadina presenta una buena y rápida absorción vía oral, alcanzándose la concentración máxima a las 3 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 83%-87% y

la fracción disponible en plasma es de 13-17%. Se metaboliza principalmente a 3-hidroxidesloratadina que también posee actividad antihistamínica. Todavía no se ha identificado el enzima responsable del metabolismo de desloratadina por lo que no se pueden excluir completamente algunas interacciones con otros fármacos. No es un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína P. No inhibe el CYP3A4 "in vivo", ni el CYP2D6 "in vitro". Los metabolitos son excretados en orina y heces con una vida media de eliminación de 27 horas<sup>12,13</sup>.

#### **Eficacia clínica en la rinitis alérgica estacional**

En estudios realizados, Desloratadina 5 mg oral en dosis única diaria, ha demostrado disminución significativa de los principales síntomas de rinitis alérgica, incluida la congestión nasal<sup>15</sup>. Se han analizado los efectos de desloratadina en la congestión nasal, en estudios aleatorizados doble ciego controlados con placebo de pacientes con rinitis alérgica estacional. En uno de ellos se incluyen más de 1.300 pacientes mayores de 12 años que se dividen en tres grupos de tratamiento: desloratadina 5 mg oral, desloratadina 7,5 mg oral o placebo oral, en dosis única diaria, durante 2 semanas. El análisis muestra una reducción de la congestión nasal, comparado con placebo<sup>16</sup>. En otro ensayo clínico aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo (n=47), desloratadina (5 mg/24 h) mejora, de forma significativa, los síntomas nasales, incluyendo la congestión nasal<sup>17</sup>. Se ha publicado un ensayo comparativo de desloratadina frente a fexofenadina. Este ensayo demuestra que, a las dosis diarias recomendadas (180 mg de fexofenadina y 5 mg de desloratadina), ambos antihistamínicos se muestran igualmente efectivos en el control de los síntomas nasales<sup>18</sup>.

#### **Posología y forma de administración**

La posología recomendada es un comprimido de 5 mg una vez al día<sup>12</sup>, en mayores de 12 años.

#### **Efectos adversos**

No hay diferencias en el perfil de toxicidad de desloratadina y loratadina<sup>12</sup>. Aproximadamente 1-3% de los pacientes suspenden el tratamiento por los efectos adversos. El efecto adverso más frecuente es el dolor de cabeza. Otros que se han descrito son: sequedad de boca, somnolencia, fatiga, vértigos y náuseas<sup>12,15,19</sup>.

#### **Precauciones y contraindicaciones**

La única contraindicación recogida en la Ficha Técnica es la hipersensibilidad al fármaco. No se ha establecido la eficacia y seguridad de la desloratadina en menores de 12 años. La desloratadina debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal grave<sup>12</sup>. No se recomienda su uso en embarazadas<sup>12,19</sup>. Sobre el sistema cardiovascular, no se han observado alteraciones de la conducción, como arritmias ventriculares ni prolongación del intervalo QT<sup>13,15,19</sup>, aunque en este sentido aún no se han realizado suficientes ensayos clínicos. Sobre el SNC, no se han detectado cambios en la capacidad psicomotora.

#### **Interacciones**

No se han descrito interacciones clínicamente significativas en los ensayos clínicos, en los que se ha administrado desloratadina junto con ketoconazol, fluoxetina o eritromicina. También se ha demostrado que no potencia los efectos del alcohol. Sin embargo, todavía no se ha identificado la enzima responsable del metabolismo de desloratadina por lo que no se pueden excluir completamente algunas interacciones con otros fármacos<sup>12</sup>.

ANEXO 1. Levocetirizina en Rinitis alérgica estacional (RAE).

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
(4) Leynadier F et al. Acta otorh belg 2001; 55:305-12 Escala Jadad= 3 Aleatorizado: sí Doble ciego: sí Pérdidas: sí Aleatorización apropiada: no Ciego apropiado: no	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. Es un estudio de búsqueda de dosis de 2 semanas de duración. Objetivo: Determinar la dosis con la mejor relación beneficio/riesgo en pacientes con RAE. Variable principal: Cambio sobre el nivel basal de la media global de la escala T4SS (Total Four-Symptom Score) que mide estornudos, rinitis, prurito nasal y prurito ocular con puntuaciones verbales de 0-3 puntos para cada sintoma. Se anticipa un efecto placebo de 2 puntos por lo que se requiere un efecto mínimo de 1 punto (50%) del tratamiento activo frente a placebo. Variables secundarias:- Puntuación de cada sintoma individual en la escala T4SS - T4SS en cada visita- Juicio global del investigador sobre la eficacia- Media global de T4SS en clima seco- Reacciones adversas (RAM)	TN= 470 placebo (119) levocetirizina 2,5 mg (117) levocetirizina 5 mg (116) levocetirizina 10 mg (118)  1 vez al día durante 2 semanas. Desde abril hasta agosto.  Diariamente, y antes de la toma del medicamento, los pacientes evaluaron en un cuaderno la severidad de los síntomas durante las 24 horas previas.  Hicieron 3 visitas al investigador: antes de comenzar el estudio, al final de la 1ª semana y al final de la 2ª semana.  Abandono:- totales: 24%, 9%, 12% y 9%; por RAM: 3; 0; 2 y 3 pacientes- por falta de eficacia: 19%; 7%; 7% y 6% de los pacientes en el grupo placebo, levocetirizina 2,5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente.	Variable principal: Los niveles basales en la escala T4SS en cada uno de los grupos son: 7,94 en el grupo placebo 7,83 en el grupo de levocetirizina 2,5 mg 7,45 en el grupo de levocetirizina 5 mg 7,15 en el grupo de levocetirizina 10 mg  Las 3 dosis de levocetirizina consiguen disminuciones en el valor global de la escala T4SS a lo largo de todo el periodo respecto a placebo. Las diferencias "ajustadas" respecto a placebo son: levocetirizina 2,5 mg: 0,91 (0,27-1,55; p=0,001) que supone una mejoría del 34% levocetirizina 5 mg: 1,1 (0,47-1,75; p=0,0001) que supone una mejoría del 41% levocetirizina 10 mg: 1,61 (0,96-2,25; p=0,0001) que supone una mejoría del 61%  Se ve una relación dosis-dependiente (p<0,00001).  Variables secundarias: Excepto en el caso de la congestión nasal, levocetirizina disminuye la puntuación de cada uno de los síntomas individuales con las 3 dosis al compararlo con placebo (p<0,002) - Al estudiar la disminución de T4SS en cada visita, levocetirizina es mejor que placebo en la visita de la 1ª semana (p=0,0001) y en la de la segunda (p=0,0049). Los síntomas globales (excepto la congestión nasal) fueron significativamente mejores que placebo con las dosis de 5 mg y 10 mg pero no con la de 2,5 mg. - Según los investigadores, levocetirizina consiguió mejorar el efecto del placebo (p=0,001) - Media global de T4SS en clima seco: se señalan en porcentaje en una tabla y en la discusión. No se indica su significación estadística. La mejoría es de 33%, 44%, 58% y 77% para placebo, levocetirizina 2,5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente. - RAM: La mayoría fueron leves-moderadas y se notificaron en el 33%, 30%, 32% y 45% para placebo, levocetirizina 2,5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente. El dolor de cabeza fue el más notificado. No se señala que hagan ECG para descartar aumento del intervalo QTcSe concluye que la dosis de 5 mg es la que tiene mejor relación beneficio/riesgo.	Aunque es por intención de tratar, en la tabla en la que se reflejan los resultados no se incluyen en N a 3 pacientes que no completaron los diarios. No citan expresamente el nº que completa el estudio ¿417?No dicen cuántos pacientes de cada grupo toman medicamentos prohibidos (9-11 en cada grupo)

ANEXO 2. Levocetirizina en Rinitis alérgica perenne (RAP).

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
(5) Potter PC.Allergy 2003: 58(9): 893-9	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de levocetirizina 5 mg en adolescentes y adultos con RAP	N= 2941/144: placebo/150: levocetirizina 5 mg 1 vez al día durante 6 semanas. Periodo de estudio: 8 semanas- 1 semana: pre-va- 6 semanas: tratamiento- 1 semana: post-tratamiento Diariamente, y antes de la toma del medicamento, los pacientes evaluaron en un cuadro la severidad de los síntomas durante las 24 horas previas. Hicieron 6 visitas al investigador: inicial, de randomización, 2 visitas de control, al final del tratamiento y 1 semana después. Abandonos: 18 pacientes (5 en grupo de levocetirizina y 13 en el de placebo) - por falta de eficacia: 2 en levocetirizina y 8 en placebo- por RAM u otras causas: no lo indican.	Variable principal: 1ª semana - Mejoría de levocetirizina respecto a placebo en la escala T4SS: 1,22 (0,73-1,71; p<0,001), supone una mejoría del 86%4ª semana - Mejoría de levocetirizina respecto a placebo en la escala T4SS: 1,22 (0,76-1,69; p<0,001), supone una mejoría del 56% Variables secundarias: - Puntuación de T4SS en las 6 semanas de tratamiento respecto a placebo: 1,17 (0,70-1,64; p<0,001), supone una mejoría del 47%. - Puntuación de T4SS en las semanas 2-6: no se señala. - Puntuación de cada sintoma individual en la 1ª, la 4ª semana y en todo el periodo de tratamiento: sólo señalan los resultados en la 1ª semana. Levocetirizina mejora todos los síntomas individuales con p<0,01. - Congestión nasal en los distintos periodos: levocetirizina disminuye la congestión más que placebo en la 1ª semana (0,43 vs 0,17 placebo; p=0,002); las 4 primeras semanas (0,55 vs 0,27; p<0,001) y las 6 semanas (0,59 vs 0,32; p<0,001) Seguridad: 60,0% de los pacientes en el grupo levocetirizina y 68,1% del grupo placebo sufrieron al menos 1 RAM.No se señala cuántos pacientes se retiraron por RAM.El dolor de cabeza fue la RAM más frecuente (34,7% en ambos grupos), seguido de los síntomas gripales (16,7% de levocetirizina y 13,9% de placebo) y las infecciones del tracto respiratorio superior (6,7% de levocetirizina y 9,0% de placebo). La incidencia de somnolencia fue mayor en el grupo de levocetirizina (6,0% vs 2,8%).Un paciente sufrió un aumento de la GPT que se resolvió espontáneamente a los 9 días.No hubo aumentos del intervalo QTc	El objetivo de mejora en la 1ª y 4ª semana no se corresponde con el diseño a 8 semanas ni con que sea una patología crónica. Parece que lo han puesto a posteriori.
Escala Jadad = 4 pto	Variable principal: Cambio en la 1ª y 4ª semana sobre el nivel basal de la media global de la escala T4SS (Total Four-Symptom Score) que mide estornudos, rinitis, prurito nasal y prurito ocular con puntuaciones verbales de 0-3 puntos para cada sintoma. Debido al importante efecto placebo, se requiere un efecto mínimo del 50% en el grupo de levocetirizina respecto a placebo durante la primera semana.			
Aleatorizado: sí	Variables secundarias: - Puntuación media de la escala T4SS en las 6 semanas de tratamiento. - Puntuación media de la escala T4SS en las semanas 2-6. - Puntuación de cada sintoma individual (prurito nasal, prurito ocular, rinitis, estornudos) en la escala T4SS en la 1ª semana, en la 4ª semana y a lo largo de todo el periodo de tratamiento. - Congestión nasal en los distintos periodos.			
Pérdidas: sí	Criterios de inclusión: >12 años con diagnóstico de RAP por acaros del polvo doméstico determinado mediante prueba dérmica o test radioalérgicoresorbente.Puntuación mínima de 5 en la escala T4SS.			
Aleatorización apropiada: no	Criterios de exclusión: Pacientes con rinitis alérgica estacional que podría cambiar la intensidad de la sintomatología en el periodo de estudio. Infección de la garganta, nariz u oído en las últimas 2 semanas; asma que requiere tratamiento; dermatitis atópica o urticaria en tratamiento con antihistamínicos o corticoides; rinitis vasomotora; rinitis medicamentosa.			
Ciego apropiado: sí	Tratamientos prohibidos desde 1 semana antes de empezar el ensayo: astemizol, ketotifeno, corticoides sistémicos o tópicos, cromoglicato, descongestionantes, otros antihistamínicos, desensibilización en fase ascendente, tratamientos tópicos nasales u oculares, antiastmáticos que no sean b2-agonistas.			

### ANEXO 3. Estudio con la Rupatadina.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Saint Martin F. LabUriach(3). Escala Jaddad: 3 puntos	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a loratadina.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de rupatadina 10 mg y 20 mg versus loratadina 10 mg en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes con rinitis alérgica estacional causada exclusivamente por polen, con diagnóstico de por lo menos 2 años de antigüedad y en estado agudo de la enfermedad (puntuación sintomática nasal &gt; 5 puntos), test alergia al polen positivo en el momento de inclusión o en el año previo, edad 12-65 años.</p> <p>Criterios de exclusión: Rinitis no alérgica o rinitis debida a hipersensibilidad a otros alérgenos distintos al polen, hipersensibilidad a alguno de los medicamentos del estudio y sus excipientes, pólipos nasales o desviación del tabique nasal, ataque de asma agudo o tratamiento del asma en los 3 meses previos; pacientes en terapia hiposensibilizante, tratamiento con ketotifeno en las 2 semanas previas, tratamiento con antihistamínicos orales o cromoglicato en la semana previa o astemizol en el mes previo, antihistamínicos tópicos en las 48 h previas, descongestionantes nasales en las 24 h previas, corticoides tópicos o sistémicos (excepto hidrocortisona tópica &lt;1%) inmunosupresores o medicamentos en investigación en las 2 semanas previas.</p>	<p>N=339 pacientes</p> <p>Rupatadina(RUP) 10 mg/día(n=112)</p> <p>Rupatadina 20 mg/día (n=111)</p> <p>Loratadina(LOR) 10 mg/día (n=116)</p> <p>Duración 15 días</p>	<p>Eficacia:</p> <p>End point principal: mTDSS: No hubo diferencias significativas en el análisis por intención de tratar. En el análisis por protocolo, los valores mTDSS fueron 0,80, 0,85 y 0,92 para RUP 20 mg, RUP 10 mg y LOR 10 mg respectivamente (p=0,03)End points secundarios:</p> <p>Análisis ITT: Diferencias significativas a favor de rupatadina en las puntuaciones DSSmax, CSS para estornudos y picor nasal, y cambio en el TCSS desde el inicio al final del estudio.</p> <p>En el análisis por protocolo, la mDSS para el sintoma estornudos mostró diferencias significativas a favor de las dos dosis de rupatadina, circunstancia que se repite con al DSSmax. La evaluación global de la eficacia por parte de los pacientes y los médicos en este mismo análisis por protocolo, reveló de manera significativa la superioridad de R10 sobre R20 y de ésta última sobre L10.</p>	<p>En el análisis por intención de tratar no hubo diferencias significativas en el end point principal.</p> <p>No se conoce el método de aleatorización ni el de enmascaramiento.</p>
	<p>Variables de eficacia:End point principal: Mean total daily symptom score (mTDSS) basándose en una evaluación subjetiva por parte del paciente de los síntomas: rinorrea, estornudos, picor nasal, obstrucción nasal, picor conjuntival, lagrimeo y picor faríngeo. Cada paciente rellena un cuestionario por la mañana y por la noche para cada síntoma con la puntuación 0-3 (0=ausencia; 1=leve; 2=moderado; 3=severo).El mTDSS es la media de todos los valores TDSS (Total Daily Symptom Score).</p> <p>TDSS: media de DSS (Daily Symptom Score) para cada uno de los 7 síntomas. DSS: La media de 2 puntuaciones para cada síntoma dentro de las 24 h tras la administración del medicamento.</p>		<p>Efectos adversos: No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos en los 3 grupos (64,9%; 53,6% y 49,1% con RUP 20, RUP 10 y LOR 10 respectivamente. El efecto adverso más frecuente fueron las cefaleas 23,4%; 14,3% y 12,1% en RUP 20, RUP 10 y LOR 10 respectivamente. Somnolencia (25%, 12,5% y 7,8%) diferencias significativas entre RUP20 y los otros dos tratamientos; astenia (11,7%; 10,7% y 6%), y tos (5,4%; 8% y 4,3%). Otros efectos adversos con una incidencia menor del 5% fueron dolor de espalda, sequedad de boca y faringitis.Doce pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.</p>	
	<p>End points secundarios: mDSS (mean Daily Symptom Score): Media de cada paciente para todas las DSS de un síntoma. DSSmax (maximum value for DSS), TDSSmax (maximum value for TDSS), Pdmx0 y Pdmx1: porcentaje de días en que DSS5 (daily severest symptom score) fue 0 ó 1, respectivamente. CSS: puntuación dada por el investigador a cada síntoma en cada una de las visitas; el CSS se evalúa en una escala de 0-3 puntos;0=empeoramiento; 1=no cambio; 2= mejora; 3= desaparición de los síntomas. TCSS: media de los 7 CSS en cada visita.</p>			

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. MIRALLES LÓPEZ JC, NEGRO ALVAREZ JM, SARRIÓ AMORÓS F, FUNES VERA E, GARCÍA CÁNOVAS A, NIETO SÁNCHEZ A. *Tratamiento de la Rinitis Alérgica (V). Tratamiento farmacológico sintomático*. En: Rinitis alérgica. Mecanismos y tratamiento. Negro Alvarez JM, ed. Edika Med, Barcelona, 1996; 277-297.
2. *Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis*. Allergy 2000; 55: 116-134
3. *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)*: JACI 2001;56: 813-824.
4. *Allergic Rhinitis. An educational program of Word Allergy Organization*. Revised guidelines Junio 2003.

## BIBLIOGRAFÍA DE LOS NUEVOS ANTIHISTAMÍNICOS

1. *Ficha técnica Xazal* (Laboratorio UCB Pharma, S.A.).
2. GELMAN CR, RUMACK BH, HESS AJ. *Levocetirizine. ed DRUGDEX® System*. MICROMEDEX Inc. Englewood (Colorado) 2003.
3. Prescrire Rédaction. *Levocetirizine (Xyzall®)*. Juste l'enantiomère actif de la cétirizine. Rev Prescr 2003; 23: 240:411-2.
4. LEYNADIER F, MEES K, ARENDT C, PINELLI ME. *Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis*. Acta otorhino-laryngologica belg 2001; 55: 305-12.
5. POTTER PC. *Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites*. Allergy 2003; 58: 9: 893-9.
6. *Rupatadina*. CADIME: Ficha de Novedades Terapéuticas 2003(3).
7. *Ficha Técnica RUPAFIN*. (Laboratorio Uriach & Cía).
8. SAINT-MARTIN F, DUMUR JP, PÉREZ I, IZQUIERDO I. *A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis*. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14: 1: 34-40 .

9. IZQUIERDO I, LURIGADOS C, PÉREZ I, FORN J. *Rupatadine exhibits a better profile than ebastine in patients with seasonal allergic rhinitis*. Allergy Immunol 2001; 56: 68: 200 (Abstract).
- 9a. GUADAÑO EM, SERRA-BATLLES J, MESEGUER J, CASTILLO JA, DE MOLINA M, VALERO A, et al. *Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study*. Allergy 2004; 59: 766-771.
10. IZQUIERDO I, PÉREZ I, DE LA CRUZ G, VILLA M. *Rupatadine in allergic rhinitis: pooled analysis of efficacy data*. Allergy Immunol 2002; 57: 73: 245 (Abstract).
11. IZQUIERDO I, PÉREZ I, VILLA M, GIRAL M, MERLOS M, FORN J. *Lack of electrocardiographic effects of rupatadine, new non-sedating selective histamine H1-receptor and PAF antagonist*. Allergy Immunol 2001; 56: 68: 200-1 (Abstract).
- 11b. CABALLERO R, VALENZUELA C, LONGOBARDO M, TAMARGO J, DELPÓN E. *Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac Kv1.5 channels*. Br J Pharmacol 1999; 128: 1071-81.
12. *Ficha Técnica de Aerius®*. Laboratorio Schering-Plough, S.A.
13. *Desloratadine (Clarinet®)*. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2002; 44: 1126: 27-8.
14. GEHA RS. *Desloratadine: a new, non-sedating, oral antihistamine*. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 751-62.
15. McCLELLAN K, JARVIS B. *Desloratadine*. Drugs 2001; 61: 6: 789-96.
16. NAYAK AS. *Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis*. Allergy 2001; 56: 11: 1077-80.
17. HORAK F. *Effect of desloratadine versus placebo on subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit*. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 6: 956-61.
18. WILSON AM. *Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy 2002; 32: 10: 1504-9.
19. *Desloratadine (Aerius®)*. Just un métabolite actif de la loratadine. La Revue Prescrire 2002; 22: 228: 335-6.