Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Enfermedades Alérgicas Respiratorias *(III)*

El Montelukast Protege contra la Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio en los Niños

Merck & Co, Withehouse Station, EE.UU.

Revisan la Eficacia y la Seguridad de los Antihistamínicos de Segunda Generación en la Urticaria Crónica Idiopática

University of Missouri-Kansas, Kansas, EE.UU.

La Rinitis Alérgica es Frecuente en las Personas de Edad Avanzada

University of Bari, Bari, Italia; Genoa University, Génova, Italia

La Fexofenadina es un Fármaco Eficaz y Seguro en el Tratamiento de Diversos Trastornos Alérgicos

University of Florida, Gainesville, EE.UU.

Ezequiel Calleja Pérez, «Actualización del Ser», acrílico sobre tela, 2011.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Montelukast en el Asma

Montelukast en el Asma

Urticaria Crónica Idiopática

Urticaria Crónica Idiopática

Rinitis Alérgica

Fexofenadina y Alergia

El Montelukast Protege contra la Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio en los Niños

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Onset and Duration of Attenuation of Exercise-Induced Bronchocontriction in Children by Single-Dose of Montelukast

de los autores
Wasfi Y, Kemp J, Philip G y colaboradores

integrantes de
Merck & Co, Withehouse Station, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Allergy and Asthma Proceedings
32(6):453-459, Nov 2011

En los niños, la administración de una única dosis de montelukast se asocia con protección rápida (a las 2 horas) y sostenida (a las 24 horas) de la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Introducción

Dada la importancia de la actividad física en los niños, en términos de la salud física y psicosocial, el control de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) asume un papel fundamental. Los beta$_2$ agonistas de acción corta, las cromonas y los antileucotrienos son las opciones farmacológicas más utilizadas para prevenir la BIE. Las dos primeras, sin embargo, tienen una aplicabilidad limitada en la población pediátrica como consecuencia de su corta vida media. En 3 estudios en sujetos adultos, una única dosis de montelukast se asoció con reducción significativa de la BIE en el transcurso de las 2 horas posteriores a la ingesta, efecto que persistió durante 24 horas. Igualmente, en un estudio en niños, el montelukast administrado durante 4 semanas atenuó la BIE y en otra investigación la redujo al final del intervalo entre las dosis (20 a 24 horas) después de 2 días de terapia. Sin embargo, en otros 2 trabajos con una única dosis, el montelukast evitó la BIE 12 horas después de la ingesta pero no a las 2 y 24 horas. Las diferencias posiblemente obedezcan a cuestiones metodológicas relacionadas con la declinación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) que se utilizó como criterio de inclusión. Por lo tanto, los resultados de las investigaciones mencionadas son difíciles de comparar entre sí y con otros estudios realizados con montelukast. En este contexto, los autores determinaron el inicio y la duración del efecto de una única dosis de montelukast en niños con BIE confirmada por pruebas de ejercicio en la fase de rastreo.

Pacientes y métodos

El estudio abarcó 66 niños y niñas de 4 a 14 años con antecedentes de BIE, sibilancias o dificultad para respirar en asociación con el ejercicio; algunos pacientes tenían diagnóstico de asma persistente pero todos debían presentar un VEF_1, antes de la actividad física, $\geq$ 70% del valor esperado. Fueron excluidos los pacientes con exacerbaciones asmáticas agudas y los niños tratados con corticoides por vía oral, intravenosa, rectal, intramuscular o intraarticular, con cromonas, antileucotrienos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, teofilina, beta agonistas por vía oral o de acción prolongada o anticolinérgicos por vía inhalatoria, entre otros criterios de exclusión. Sin embargo, se permitió el uso de salbutamol como medicación de rescate al menos 8 horas antes de la prueba de ejercicio y de corticoides por vía inhalatoria en forma

crónica (4 semanas o más) y en dosis bajas (≤ 200 µg/día de propionato de beclometasona o equivalentes). En este caso, la medicación se interrumpió al menos 12 horas antes de cada visita. También se permitió el uso de corticoides por vía nasal.

La investigación tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y cruzado, y se llevó a cabo en 22 instituciones de los EE.UU., Colombia, Costa Rica y Estonia, entre 2008 y 2010. Antes de la asignación al tratamiento, los pacientes realizaron 2 pruebas de ejercicio en cinta ergométrica; la segunda de ellas, 2 horas después de la ingesta de placebo. Ambas pruebas estuvieron separadas por un intervalo de 3 a 7 días. Fue requisito que en las 2 pruebas los niños presentaran una declinación máxima del $VEF_1 \geq 20\%$ en el transcurso de los 60 minutos posteriores al ejercicio. Fueron excluidos los pacientes que tuvieron un descenso del $VEF_1 \geq 40\%$ o que demandaron el uso de broncodilatadores de acción corta y que no presentaron normalización del VEF_1 a los valores basales en los 30 minutos siguientes. Posteriormente, los participantes fueron asignados a comprimidos masticables de montelukast en dosis de 4 mg y 5 mg (en los pacientes de 4 a 5 años y de 6 a 14 años, respectivamente) o placebo. Dos y 24 horas después de la ingesta de la medicación, los pacientes repitieron la prueba de ejercicio. Luego de un período libre de tratamiento de 3 a 7 días, los niños recibieron el otro tratamiento y, nuevamente, realizaron pruebas de ejercicio, 2 y 24 horas más tarde.

La prueba de ejercicio tuvo una duración de 6 minutos; se efectuó espirometría 5 minutos antes de la prueba, inmediatamente después de ésta y a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. En los pacientes que no presentaron recuperación del VEF_1 (a valores ± 5% respecto de los previos a la prueba) a los 60 minutos se realizaron espirometrías adicionales a los 75 y 90 minutos.

se evaluaron cuando las comparaciones principales a las 2 horas fueron significativas.

Resultados

El porcentaje máximo promedio de declinación del VEF_1 en la prueba de ejercicio realizada a las 2 horas disminuyó significativamente después de la administración de una única dosis de montelukast, respecto del placebo (15.35% y 20%, respectivamente; $p = 0.020$). Los resultados para la variable principal de análisis fueron semejantes en los diferentes subgrupos especificados de antemano según la utilización de corticoides inhalatorios, el sexo, la raza, la edad y la caída del VEF_1 en la primera prueba de ejercicio realizada en el período de rastreo.

El montelukast también atenuó sustancialmente la reducción del VEF_1 en el contexto de la prueba de ejercicio, efectuada a las 24 horas de la ingesta de la medicación (12.92% en comparación con 17.25% en el grupo placebo; $p = 0.005$), la caída máxima categorizada del VEF_1 a las 2 horas del tratamiento ($p = 0.034$) y el $ABC_{0\text{-}60\ min}$ en la prueba efectuada a las 2 ($p = 0.022$) y a las 24 horas ($p = 0.013$) de la administración de la medicación.

Sólo 3 pacientes requirieron medicación de rescate a las 2 horas (un niño tratado con montelukast y 2 pacientes que recibieron placebo). Otros 2 niños del grupo placebo necesitaron medicación de rescate luego de la prueba de ejercicio de las 24 horas. El porcentaje de participantes con protección de la BIE (caída del $VEF_1 \leq 20\%$) en las pruebas efectuadas a las 2 horas fue sustancialmente mayor en el período de tratamiento con montelukast respecto de la fase de placebo ($p = 0.015$). El mismo patrón se observó a las 24 horas de la ingesta de la medicación, pero en este caso la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.077$).

El 6.2% y 7.6% de los niños presentaron efectos adversos eficaz que el placebo para la mayoría de los puntos de valoración en las pruebas de ejercicio realizadas a las 2 y a las 24 horas; además, la magnitud de la diferencia entre ambos grupos fue similar luego de cada una de las pruebas, un fenómeno que confirmó la persistencia del efecto protector del montelukast sobre la BIE. Más aún, la protección tendió a ser mayor a las 24 horas en comparación con la conferida a las 2 horas: el porcentaje de pacientes con una declinación del $VEF_1 < 10\%$ fue de 45.2% a las 24 horas y de 26.6% a las 2 horas, un patrón que no se observó durante la administración de placebo.

Aunque los resultados obtenidos en las pruebas realizadas 24 horas después del tratamiento fueron similares a los de un trabajo previo, en la presente investigación las diferencias entre el montelukast y el placebo fueron menores, posiblemente como consecuencia de un mayor efecto placebo en esta ocasión; en cambio, la respuesta al montelukast fue semejante o superior. El 25% y 30.6% de los niños que recibieron placebo no presentaron declinación del VEF_1 o sólo tuvieron una caída inferior al 10%, respectivamente. La respuesta al placebo, señalan los autores, es un fenómeno habitual tanto en la BIE como en el asma en general, motivo por el cual en el presente estudio fue requisito una caída del $VEF_1 \geq 20\%$ en las pruebas de ejercicio realizadas durante el período de rastreo; así, la BIE se demostró objetivamente. Los expertos añaden que posiblemente este requisito también explique las diferencias con los resultados de un estudio previo en el cual el tratamiento con una única dosis de montelukast atenuó la BIE a las 12 horas, pero no a las 2 y 24 horas. Cabe destacar, sin embargo, que no hay consenso generalizado en relación con la declinación mínima del VEF_1, necesaria para diagnosticar la BIE. En este contexto, la *Food and Drug Administration* sugiere un umbral de 20%, pero otros grupos propusieron una caída del 6% al 10%.

El parámetro principal de evaluación fue el porcentaje máximo de disminución del VEF_1 en la prueba de ejercicio realizada a las 2 horas posteriores a la ingesta de la medicación. El porcentaje máximo de declinación a las 24 horas de la medicación, la caída del $VEF_1 < 10\%$, entre 10% y 20% y > 20% a las 2 y las 24 horas posteriores a la dosis, el área bajo la curva (ABC) del VEF_1 en los primeros 60 minutos ($ABC_{0\text{-}60\ min}$) en las pruebas efectuadas a las 2 y a las 24 horas, el tiempo hasta la recuperación del VEF_1 (± 5% de los valores basales) en ambas pruebas y la necesidad de medicación de rescate en las pruebas realizados a las 2 y 24 horas fueron variables secundarias de análisis. También se analizó el porcentaje de pacientes que presentó un descenso máximo del $VEF_1 \leq 20\%$. Se evaluaron los efectos adversos.

Las comparaciones entre los períodos de tratamiento se realizaron con análisis de varianza, con medias de los cuadrados mínimos, pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel y de McNemar, según el caso. Los análisis en las segundas pruebas, a las 24 horas del tratamiento, permitieron conocer la duración del efecto; sin embargo, algunos parámetros sólo durante el tratamiento con montelukast y placebo, respectivamente. No se registraron efectos adversos graves ni relacionados con la terapia y ningún paciente debió interrumpir el protocolo por esta causa.

Discusión

En la presente investigación, el montelukast atenuó en forma significativa la BIE, respecto del placebo, en la prueba de ejercicio realizada a las 2 horas de la ingesta de la medicación (variable principal de análisis). Igualmente, el montelukast fue sustancialmente más eficaz que el placebo en la mayoría de los parámetros secundarios de evaluación, entre ellos, la declinación máxima del VEF_1 en la prueba realizada a las 24 horas, el ABC en las pruebas de ejercicio de las 2 y 24 horas y los porcentajes máximos de caída del VEF_1 a las 2 horas. Las diferencias en el porcentaje máximo de disminución del VEF_1 a las 24 horas y en el tiempo de recuperación del VEF_1, luego de las dos pruebas, fueron numéricamente mejores con el montelukast respecto del placebo, pero no estadísticamente significativas. El montelukast fue más

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que, en comparación con el placebo, una única dosis de montelukast atenúa en forma significativa la BIE en niños, tanto a las 2 horas de la administración de la medicación como a las 24 horas del tratamiento. Los hallazgos sugieren que el montelukast es una excelente opción para evitar la BIE en la población pediátrica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129161

Revisan la Eficacia y la Seguridad de los Antihistamínicos de Segunda Generación en la Urticaria Crónica Idiopática

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Second-Generation Antihistamines for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria

del autor
Belsito D

integrante de la
University of Missouri-Kansas, Kansas, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por
Journal of Drugs in Dermatology: JDD
9(5):503-512, May 2010

La urticaria crónica idiopática es una enfermedad frecuente que compromete significativamente la calidad de vida. Los antihistamínicos de segunda generación representan la opción terapéutica de primera línea en estos pacientes por su eficacia y mejor perfil de seguridad en comparación con los agentes de primera generación.

Introducción

La prevalencia estimada de urticaria en el curso de la vida es de 15% a 20% y aproximadamente el 25% de los pacientes presenta urticaria crónica, que es aquella presente la mayoría de los días, durante más de 6 semanas. La urticaria crónica es más común en los adultos y en las mujeres. Se estima que hasta el 40% de los pacientes en los que la urticaria crónica persiste más de 6 meses continuará con la enfermedad 10 años más tarde. La urticaria crónica idiopática (UCI) se define cuando no se encuentran otras causas (aproximadamente– ha sido un avance farmacológico importante en este sentido. Todos estos nuevos agentes son más eficaces y seguros que las drogas originales. Algunos anti-H_1 de segunda generación también ejercen propiedades antiinflamatorias, independientemente de los efectos sobre los receptores H_1.

Anti-H_1 de segunda generación

Propiedades farmacocinéticas

Todos los fármacos de esta clase son rápidamente absor-

tabolitos activos de la loratadina y la terfenadina, respectivamente

puede tener menor eficacia cuando el volumen de distribución es mayor. En este contexto, la concentración en plasma y en fluidos extracelulares es inferior y, por lo tanto, la cantidad de droga disponible para unirse a los receptores también es más baja.

In vivo, la levocetirizina tiene mayor capacidad de unión a los receptores 24 horas después de la ingesta, en comparación con la desloratadina y la fexofenadina a pesar de que la vida media de estos dos últimos agentes es superior a la de la levocetirizina. Este fenómeno explica por qué la levocetirizina es más eficaz en la supresión de la roncha inducida por histamina a las 24 horas.

Principales anti-H_1 de segunda generación utilizados en los EE.UU.

Estudios farmacodinámicos comparativos

Un estudio controlado con placebo en 20 sujetos comparó el efecto de 10 mg de cetirizina, 10 mg de loratadina, 5 mg de levocetirizina y 30 mg de prometazina. Al cuarto día, sólo la levocetirizina y la cetirizina se asociaron con la disminución significativa de las ronchas, respecto del placebo, a las 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas de la administración de las drogas. En el primer día, ambos fármacos redujeron el área de la roncha en 98% a 100% en comparación con el 60% con la prometazina, 44% con la loratadina y 30% con el placebo.

En otro estudio en 18 voluntarios tratados con una única dosis de 10 mg de loratadina, 5 mg de levocetirizina, 10 mg de ebastina, 180 mg de fexofenadina, 10 mg de mizolastina o placebo, la levocetirizina fue el agente más eficaz en términos de la inhibición de la roncha inducida por histamina. En otro trabajo, la administración de 5 mg de levocetirizina se asoció con mayor inhibición de la roncha y del prurito respecto de la desloratadina en dosis de 5 mg. Más aún, la desloratadina en dosis de 5 mg no fue más eficaz que el placebo en el alivio del prurito.

mente el 50% de los casos). Sin embargo, en un porcentaje considerable de estos pacientes se detectan autoanticuerpos contra la inmunoglobulina (Ig) E o contra el receptor de alta afinidad de la IgE. La prevalencia estimada de UCI en el curso de la vida es de 0.5%. Esta enfermedad afecta sustancialmente la calidad de vida y el deterioro es semejante al referido por los pacientes con dermatitis atópica grave o psoriasis. También compromete el sueño, el rendimiento laboral y la participación en actividades sociales y recreativas.

Los antihistamínicos H_1 (anti-H_1) siguen siendo la opción de primera línea para el tratamiento de la UCI. Los objetivos principales de la terapia consisten en reducir los síntomas y la necesidad de tratamiento con corticoides. Si bien los anti-H_1 de primera generación son eficaces en la UCI, los efectos anticolinérgicos y sobre el sistema nervioso central –somnolencia, sedación, nerviosismo e insomnio, entre otros– limitan su utilidad. Además, estos fármacos deben administrarse varias veces por día y son metabolizados por el sistema enzimático hepático citocromo P450, motivo por el cual pueden presentar interacciones farmacológicas con drogas que son sustratos de las mismas isoenzimas.

Avances terapéuticos

Los anti-H_1 de segunda generación carecen de efectos anticolinérgicos y sobre el sistema nervioso central por ser más lipófobos y tener mayor selectividad por los receptores H_1 de histamina. Los anti-H_1 de segunda generación tienen un efecto más prolongado y son sustratos de la glucoproteína P, un mecanismo que reduce aún más el riesgo de efectos adversos neurológicos. Algunos de ellos, sin embargo, se asocian con interacciones farmacológicas graves y cardiotoxicidad; por ejemplo, el astemizol y la terfenadina fueron retirados del mercado por su vinculación con arritmias cardíacas fatales cuando se administran simultáneamente con antifúngicos imidazólicos o antibióticos macrólidos o en los pacientes con daño hepático.

La introducción de la levocetirizina –el enantiómero activo de la cetirizina– y de la desloratadina y la fexofenadina –mebidos; los parámetros farmacocinéticos son semejantes para todos ellos, en tanto que las propiedades farmacodinámicas varían sustancialmente según la edad y la función renal y hepática. A diferencia de la cetirizina, la loratadina y la desloratadina, la vida media de la fexofenadina y de la levocetirizina no se prolonga en los sujetos de edad avanzada.

La loratadina, al igual que la mayoría de los anti-H_1 de segunda generación, con excepción de la levocetirizina, sufre metabolismo de primer paso hepático, principalmente por la CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP2D6. La formación de descarboetoxiloratadina, el metabolito principal de la loratadina, se inhibe cuando el fármaco se administra simultáneamente con ketoconazol.

Determinados pacientes ("metabolizadores lentos") presentan menor capacidad para formar 3-hidroxidesloratadina; sin embargo, la mayor exposición a la desloratadina en estos casos no compromete la seguridad ni la tolerabilidad. La loratadina no se asocia con aumento de la cardiotoxicidad.

La fexofenadina se asocia con un mejor perfil de seguridad respecto de la terfenadina, por cuanto no existen indicios de que induzca prolongaciones del intervalo QTc.

La levocetirizina tiene mayor unión plasmática respecto de la dextrocetirizina y menor secreción tubular renal, fenómeno que reduce la posibilidad de interacciones farmacológicas a nivel renal. La dosis de la cetirizina debe ajustarse en los pacientes de edad avanzada, dado que la disminución del 33% en la excreción de la levocetirizina en pacientes ancianos depende de la funcionalidad renal, pero no de la edad, de manera tal que el ajuste de la dosis sólo es necesario en los individuos ancianos con menor función renal.

Variaciones en la ocupación de los receptores

La ocupación de los receptores *in vivo*, que depende de la afinidad y de los niveles del fármaco libre en sangre, predice mejor la eficacia de los antihistamínicos respecto de la afinidad *in vitro* y de la vida media en plasma. De hecho, un agente con mayor afinidad y vida media más prolongada

Eficacia respecto del placebo

En 3 estudios controlados con placebo y con comparadores activos en adolescentes y adultos con UCI, la cetirizina en dosis de 10 mg/día, durante 4 semanas, fue sustancialmente más eficaz que el placebo en la reducción del número y el tamaño de las ronchas, en la cantidad de episodios de urticaria y en la intensidad del prurito. La eficacia de la cetirizina, en dosis de 10 mg, fue similar a la de la hidroxicina en dosis de 25 mg, tres veces por día, y a la del astemizol, en dosis de 10 mg/día.

En un estudio controlado con placebo en 166 adultos con UCI, los puntajes promedio de la intensidad del prurito a la semana y en el transcurso de las 4 semanas fueron de 1.02 y 0.94, respectivamente, con la levocetirizina, y de 1.80 y 1.56, en igual orden, con el placebo ($p < 0.001$). La mejoría sintomática se correlacionó con los efectos favorables sobre la calidad de vida: la levocetirizina mejoró la calidad de vida en un 24% en comparación con el 8% en el grupo placebo. Además, este fármaco se asoció con menor ausentismo laboral y menor deterioro de la productividad. En otro estudio controlado con placebo en 106 sujetos, el beneficio asociado con la administración de 5 mg de levocetirizina una vez por día persistió durante las 6 semanas del estudio. El puntaje sintomático total (prurito, número de ronchas, tamaño de éstas y episodios de urticaria) disminuyeron en un 81% respecto del basal en los pacientes que recibieron 5 mg de levocetirizina y en 1% en el grupo placebo.

Un estudio efectuado en 258 pacientes tratados con 2.5 mg, 5 mg o 10 mg de levocetirizina o placebo señaló que el puntaje promedio de la intensidad del prurito mejoró significativamente a la semana y a la cuarta semana en todos los grupos de tratamiento activo respecto del placebo ($p < 0.001$). La mejoría se relacionó con la dosis.

En los trabajos controlados con placebo, que evaluaron aproximadamente 1 000 pacientes con UCI de 12 años o más, la loratadina en dosis de 10 mg/día fue superior al placebo en términos de la reducción del prurito, el eritema y las ronchas. En un estudio en 30 pacientes, la loratadina redujo

sustancialmente el número, el tamaño y el eritema, respecto del placebo.

En 2 estudios controlados con placebo en 416 pacientes de 12 años o más con UCI, la desloratadina en dosis de 5 mg/día disminuyó significativamente la intensidad del prurito y el número y el tamaño de las ronchas. En una investigación en 121 pacientes con UCI tratados con 5 mg diarios de desloratadina durante 42 días, los puntajes del *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) disminuyeron en un 31.6% al séptimo día y en 50.9% al final del estudio ($p < 0.0001$). La mayoría de las subescalas del cuestionario mejoró considerablemente con el tratamiento.

En 2 estudios de 4 semanas, controlados con placebo, en 726 pacientes de 12 a 70 años tratados con fexofenadina en dosis de 20 mg, 60 mg, 120 mg y 240 mg, dos veces por día, se comprobó una mejoría superior al placebo; sin embargo, sólo el tratamiento con 60 mg o más, dos veces por día, se asoció con beneficios sostenidos. Más aún, las dosis superiores a los 60 mg dos veces por día no se acompañaron de beneficios adicionales respecto de los esquemas restantes. En 2 investigaciones controladas con placebo, la fexofenadina en dosis de 60 mg dos veces por día indujo beneficios más importantes sobre la calidad de vida (puntajes del DLQI).

En otro estudio controlado con placebo, la fexofenadina en dosis de 180 mg/día se asoció con significativamente menos deterioro de la calidad de vida, la productividad laboral y el rendimiento en las actividades cotidianas respecto del placebo. En otro estudio en 163 pacientes con UCI tratados con 180 mg de fexofenadina por día y en 92 pacientes asignados a placebo, los primeros presentaron una reducción sustancialmente mayor del número promedio de ronchas y de la intensidad del prurito.

Eficacia comparativa global

En un estudio de 4 semanas, 438 sujetos adultos con UCI recibieron levocetirizina en dosis de 5 mg/día y 448 pacientes fueron tratados con 5 mg diarios de desloratadina. La levocetirizina se asoció con mayor alivio sintomático respecto del placebo. Los índices de interrupción prematura de la terapia como consecuencia de efectos adversos fueron similares en los sujetos tratados con 5 mg o 10 mg diarios de cetirizina o placebo. Los estudios clínicos en hombres sanos y en niños de hasta 6 meses indicaron que la cetirizina no se asocia con alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QTc). La somnolencia asociada con el tratamiento se vinculó con la dosis; en algunos trabajos, el efecto sedante fue mayor con la cetirizina respecto de la fexofenadina.

Asimismo, las investigaciones posteriores a la comercialización mostraron mayor efecto sedante en los sujetos que recibieron cetirizina en comparación con los individuos tratados con loratadina o fexofenadina.

Doce estudios controlados que abarcaron 2 549 pacientes con rinitis alérgica estacional, perenne o con UCI, tratados entre una semana y 6 meses con 2.5 mg, 5 mg o 10 mg de levocetirizina por día, los efectos adversos más frecuentes (2% o más de los pacientes) asociados con la dosis de 5 mg diarios fueron la somnolencia, la rinofaringitis, la fatiga y la sequedad bucal. La somnolencia se asoció directamente con la dosis. Un estudio europeo confirmó que la incidencia de somnolencia es menor con la levocetirizina respecto de la cetirizina.

La loratadina también se asocia con un excelente perfil de seguridad. Los efectos adversos más comunes consisten en cefalea, somnolencia, fatiga y sequedad de boca. En un estudio en adultos que recibieron 4 veces la dosis de loratadina durante 90 días, no se observaron modificaciones electrocardiográficas. Los estudios en 246 niños confirmaron la seguridad de la loratadina.

Eficacia comparativa de la fexofenadina

Los estudios en 726 pacientes con UCI de 12 años o más mostraron que la fexofenadina, en dosis de 20 mg a 240 mg dos veces por día, es muy bien tolerada. Cuando este agente se utilizó en dosis de 60 mg dos veces por día o de 180 mg diarios durante 4 semanas, los efectos adversos más comunes (2% de los casos o más) fueron el malestar gástrico, la fexofenadina y la levocetirizina no comprometen la capacidad para manejar.

Eficacia en niños

En los estudios de farmacocinética y farmacodinámica, los anti-H_1 de segunda generación se asociaron con buena tolerabilidad en pacientes de 6 a 11 años.

Seguridad en pacientes pediátricos

La seguridad de la cetirizina se confirmó en pacientes de 6 meses y más, en tanto que la eficacia, en niños de 6 a 11 años, fue similar a la que se logra en adultos. En los EE.UU., la levocetirizina está aprobada para el tratamiento de pacientes de 6 años o más, en tanto que la loratadina en jarabe se utiliza en pacientes de 2 años o más; el fármaco es seguro y eficaz. Igualmente, la desloratadina ha resultado segura en niños de 6 meses a 11 años. La fexofenadina está indicada para el tratamiento de la UCI en pacientes de 6 meses en adelante.

Comentarios relevantes

Los anti-H_1 de segunda generación son eficaces para el alivio de los síntomas de la UCI; todos ellos tienen un mejor perfil de seguridad respecto de los agentes de primera generación como consecuencia del menor riesgo de sedación y de interacciones farmacológicas. La cetirizina, la levocetirizina, la loratadina, la desloratadina y la fexofenadina tienen un inicio rápido de acción y el efecto persiste por 24 horas. Sin embargo, el efecto farmacodinámico –inhibición de la roncha inducida por histamina– varía de un agente a otro, utilizados en las dosis recomendadas. La cetirizina se asocia con más sedación que otros anti-H_1 de segunda generación; la tolerabilidad, especialmente en el caso de la fexofenadina, es similar a la del placebo. La levocetirizina se acompaña de los mismos beneficios pero presenta ventajas especiales en relación con la mejor ocupación de los receptores.

El autor concluye afirmando que este parámetro podría ser una mejor variable de análisis en las investigaciones comparativas futuras para una mejor comprensión de los meca-

to de la desloratadina. La satisfacción fue mayor entre los pacientes tratados con levocetirizina a lo largo de todo el estudio. Los hallazgos clínicos confirmaron los datos farmacodinámicos que indicaron que la levocetirizina es más eficaz que la desloratadina.

En otra investigación comparativa, la cetirizina en dosis de 10 mg/día fue igual de eficaz que la loratadina en la misma dosis, que la hidroxicina en dosis de 25 mg diarios y que el astemizol, en dosis de 10 mg.

Seguridad

En los estudios clínicos, más del 2% de los pacientes tratados con cetirizina presentó somnolencia, fatiga, sequedad cefalea, los mareos y el dolor lumbar y de las extremidades. Los trabajos en adultos y niños no revelaron cambios en el electrocardiograma.

Seguridad neurológica

Los estudios con tomografía computarizada por emisión de positrones mostraron que los antihistamínicos de segunda generación ocupan menos del 20% del total de los receptores H_1, fenómeno que explica su excelente perfil de seguridad sobre el sistema nervioso central.

La capacidad de unión a estos receptores es de 0% con la fexofenadina hasta 30% con la cetirizina; la diferencia es responsable de la menor sedación en el primer caso. La nismos involucrados en el perfil de eficacia y seguridad de las anti-H_1 de segunda generación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129920

La Rinitis Alérgica es Frecuente en las Personas de Edad Avanzada

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Clinical and Cytologic Characteristics of Allergic Rhinitis in Elderly Patients

de los autores
Ventura M, Gelardi M, Passalacqua G y colaboradores

integrantes de
University of Bari, Bari, Italia; Genoa University, Génova, Italia

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por
Annals of Allergy Asthma & Immunology
108(3):141-144, Mar 2012

Al contrario de lo que se cree, las personas de 65 años o más presentan con mucha frecuencia rinitis alérgica. En los sujetos seniles, la enfermedad se asocia con deterioro más importante de la calidad de vida.

Introducción

Como consecuencia de la mayor expectativa de vida y, por lo tanto, del mayor porcentaje de sujetos de edad avanzada en la población general, la medicina geriátrica asume un papel esencial en la actualidad. En la década del 50, sólo el 16% de las mujeres y el 12% de los hombres tenían una expectativa de vida de 80 a 90 años, en tanto que en 2002, los porcentajes fueron de 37% y 25%, respectivamente. Sin embargo, los trastornos alérgicos en la población senil han recibido muy poca atención, tal vez porque existe una creencia general de que la alergia se atenúa con el paso de los años y de que la atopia es menos frecuente en los sujetos seniles respecto de los jóvenes. Según algunos grupos, la disminución gradual de la respuesta inmunológica en las personas de edad avanzada explicaría el mayor riesgo de infecciones, enfermedades autoinmunitarias y de cáncer y el descenso de los niveles séricos de la inmunoglobulina (Ig) E total. Sin embargo, los estudios más recientes no avalan

inhalatorios que incluyó pólenes de *Parietaria officinalis*, olivo, mezcla de árboles, ciprés, ambrosía y gramíneas, *Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, Alternaria alternata* y epitelio de perro y gato. Se determinaron los niveles séricos de la IgE total (límite superior normal de 150 kU/l).

Mediante rinoscopia anterior se tomaron muestras por raspado de la parte media del cornete inferior para el análisis citológico. Los preparados se tiñeron con May-Grünwald-Giemsa; se leyeron 50 campos microscópicos con la finalidad de determinar la cantidad de eosinófilos, neutrófilos, células cebadas y linfocitos y el cociente entre las células epiteliales y las células productoras de moco. Para cada tipo de célula se calculó el recuento diferencial, respecto del total de glóbulos blancos. Los pacientes debían haber interrumpido el tratamiento con esteroides o antihistamínicos intranasales, antihistamínicos por vía oral y vasoconstrictores desde al menos una semana antes del estudio citológico nasal.

la citología nasal entre los sujetos ancianos y los pacientes jóvenes. En los sujetos con RA persistente se observaron neutrófilos abundantes y pocos eosinófilos. El cociente entre las células ciliadas y caliciformes fue significativamente inferior en los sujetos de edad avanzada, respecto de los jóvenes. La reducción relativa de la cantidad de células ciliadas y el aumento de las células productoras de moco se asoció con mayor número de bacterias, tal vez como consecuencia de la depuración ciliar retardada. No se observaron diferencias en la distribución celular o en el cociente entre células ciliadas y caliciformes entre los grupos, en relación con el tabaquismo.

Discusión

Las funciones inmunitarias se modifican considerablemente en el transcurso de la vida; la declinación de la respuesta inmunitaria explicaría, en parte, el mayor riesgo de infecciones, de trastornos autoinmunitarios y de neoplasias en las personas de edad avanzada. Aunque habitualmente se considera que las alergias disminuyen en frecuencia en las personas ancianas, los estudios más recientes no sólo no confirmaron este concepto sino que sugirieron un proceso de remodelamiento caracterizado por respuestas inflamatorias modificadas, en las que también parece participar la inmunidad innata. Este estado de inflamación crónica de la vejez *(inflammaging,* definido por algunos grupos) aceleraría la progresión de ciertas alteraciones, tales como la enfermedad cardiovascular, la diabetes, los tumores y la demencia. Esta inflamación crónica de la vejez se caracteriza por el incremento de ciertas citoquinas proinflamatorias, entre ellas, la interleuquina (IL) 6 y las citoquinas correspondientes al patrón de linfocitos colaboradores Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), asociadas con la mayor producción de IgE, la mayor supervivencia de los eosinófilos y las reacciones alérgicas. En relación con los niveles de la IgE total en suero en las personas de edad avanzada, los estudios al respecto mostraron resultados discordantes.

El presente estudio reveló características particulares en la RA de los sujetos seniles: por ejemplo, en ellos no fue frecuente el antecedente familiar de atopia, fue más común la

esta teoría y, en cambio, apoyan la idea de que la vejez se caracteriza por un estado de inflamación crónica *(inflammaging)*. Más aún, en un estudio se encontró un aumento de la IgE total y en otro trabajo se comprobaron pruebas cutáneas positivas frente a por lo menos un alérgeno en el 74% de los pacientes ancianos asmáticos.

El objetivo del presente estudio fue conocer las características de la rinitis alérgica (RA) en la población geriátrica, respecto de la misma enfermedad en los individuos jóvenes, en términos clínicos, citológicos, bioquímicos y de calidad de vida.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos pacientes de más de 65 años derivados a la Unidad de Alergia e Inmunología de la Universidad de Bari para la evaluación de trastornos presuntamente alérgicos (asma, rinitis, urticaria o intolerancia a fármacos). El diagnóstico de RA se confirmó mediante pruebas cutáneas; algunos pacientes también presentaban conjuntivitis. El grupo control estuvo integrado por sujetos de 15 a 40 años con rinoconjuntivitis alérgica, sometidos a las mismas pruebas diagnósticas.

El diagnóstico de rinitis se estableció sobre la base de los síntomas (obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos) y la RA se definió en los pacientes que presentaron al menos un resultado positivo en las pruebas cutáneas, en coincidencia con el patrón cronológico de las manifestaciones clínicas. La duración y la gravedad de la RA se definieron según los criterios de la escala *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*. Fueron excluidos del estudio los pacientes con otras enfermedades del tracto respiratorio superior, tales como rinosinusitis, poliposis nasal y desviación del tabique nasal.

Todos los participantes fueron sometidos a examen clínico y a rinofibroscopia con la finalidad de descartar alteraciones mecánicas de la nariz. Los pacientes refirieron la intensidad de los síntomas en escalas de 0 a 3 puntos y completaron el cuestionario de calidad de vida, específico para la RA y el asma, *Rhinasthma Questionnaire for Quality of Life*, de 30 secciones. Los puntajes se convierten en una escala de 0 a 100 puntos: las puntuaciones más altas sugieren deterioro más importante de la calidad de vida. Para las pruebas cutáneas se utilizó un panel de alérgenos

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t*, de Mann-Whitney y de χ^2. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Entre enero y marzo de 2009 fueron evaluados 217 pacientes de más de 65 años con sospecha de trastornos alérgicos; en 65 se estableció el diagnóstico de rinitis y en 54, el de RA (33 de ellos fueron de sexo femenino). Los pacientes tenían 69.2 años en promedio. El grupo control abarcó 89 sujetos (41 hombres y 48 mujeres) de 26.3 años en promedio.

Entre los sujetos con alergia a pólenes, la sensibilización al ciprés fue la más común, seguida en frecuencia por la alergia a gramíneas, *Parietaria* y olivo. *D. farinae,* el epitelio de gato y *D. pteronyssinus* fueron los alérgenos encontrados con mayor frecuencia en los domicilios de los pacientes. El patrón de sensibilización fue similar en los sujetos de más de 65 años y el grupo control, con excepción de la alergia a *D. pteronyssinus*, mucho menos común en los pacientes de edad avanzada. Aunque tampoco se encontraron diferencias importantes en el número de pruebas con resultados positivos entre los dos grupos, la sensibilización a 4 alérgenos o más fue más frecuente en los pacientes jóvenes; sin embargo, la diferencia no fue significativa.

El 27% de los sujetos de más de 65 años, en comparación con el 46% de los individuos jóvenes, refirieron antecedentes familiares ($p = 0.02$). La asociación de rinitis y conjuntivitis fue más prevalente entre los pacientes seniles ($p = 0.002$). El puntaje total de síntomas nasales fue ligeramente más alto entre los pacientes de edad avanzada (7.6 puntos en comparación con 6.4 puntos en los jóvenes; $p = 0.4$).

El puntaje promedio del *Rhinasthma Questionnaire* fue de 31.03 en los sujetos ancianos y de 9.32 en los pacientes jóvenes ($p < 0.01$). Todos los participantes presentaron aumento de los niveles séricos de la IgE total (329.13 kU/l en promedio en los pacientes de más de 65 años en comparación con 276.99 kU/l en los jóvenes), sin diferencias significativas entre los grupos.

En el estudio citológico, la RA se caracterizó por el infiltrado inflamatorio de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y células cebadas parcialmente desgranuladas, en tanto que no se observaron diferencias significativas en presencia simultánea de rinitis y conjuntivitis y el deterioro de la calidad de vida fue más importante, a juzgar por los resultados del cuestionario de calidad de vida específico para la RA y el asma que se utilizó en esta ocasión.

Si bien los hallazgos citológicos fueron similares en los dos grupos, en los pacientes de edad avanzada se comprobó una reducción relativa de las células ciliadas y el incremento de las células caliciformes, de forma tal que el cociente normal (entre 3:1 a 5:1) disminuyó. El fenómeno, agregan los autores, obedecería a la disminución absoluta de las células ciliadas, a la menor diferenciación epitelial o al aumento absoluto de las células productoras de moco. Cualquiera sea el caso, los resultados finales son la menor depuración ciliar y la acumulación de secreciones con el consiguiente aumento del riesgo de infecciones bacterianas.

La elevada frecuencia de sensibilización al polen de ciprés es característica de la región; en un estudio previo en pacientes con asma, la sensibilización cutánea se redujo en las personas seniles, con excepción de la alergia al polen de gramíneas. En otra investigación, la sensibilización frente a alérgenos encontrados en los hogares también fue importante en los sujetos de edad avanzada. En el presente estudio, la prevalencia de pruebas cutáneas frente a alérgenos hallados en los domicilios de los pacientes y en el exterior fue similar, un fenómeno que confirma que los sujetos seniles siguen respondiendo a estos alérgenos. La información en conjunto sugiere que la RA es común y que se asocia con consecuencias importantes en los pacientes de edad avanzada; en ellos, el tratamiento de los trastornos alérgicos debería ser similar al que se aplica en las personas jóvenes, concluyen los expertos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129160

La Fexofenadina es un Fármaco Eficaz y Seguro en el Tratamiento de Diversos Trastornos Alérgicos

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Fexofenadine: Biochemical, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Its Unique Role in Allergic Disorders

de los autores
Smith S, Gums J

integrantes de la
University of Florida, Gainesville, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por
Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology
5(7):813-822, Jul 2009

La fexofenadina es un antihistamínico de segunda generación, muy eficaz y con un excelente perfil de seguridad. Es útil para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y de la urticaria crónica idiopática. Un efecto particularmente interesante de la fexofenadina, en comparación con otros fármacos de esta clase, es su eficacia sobre la congestión nasal.

Introducción

Se estima que la rinitis alérgica (RA) afecta a entre un 10% y un 30% de los sujetos adultos y algo más a los niños. Se la considera la enfermedad alérgica más frecuente y el sexto trastorno crónico en los EE.UU. El aumento de la prevalencia de RA en los últimos 30 años genera gran preocupación; esta situación ha sido particularmente notoria en el Reino Unido, Suecia y Australia. La RA ocasiona importante deterioro de la calidad de vida, pérdida sustancial de la productividad y costos considerables en el sistema de salud. De allí la importancia de los fármacos que alivian sus síntomas.

Mecanismos de inflamación en la RA

La sensibilización se produce durante la primera exposición al alérgeno, que es procesado por las células presentadoras de antígenos y presentado a los linfocitos CD4+. graves (sedación). Además, por su escasa selectividad y por su capacidad de unión a los receptores muscarínicos, tienen una fuerte actividad anticolinérgica. Por el contrario, los anti-H_1 de segunda generación son más selectivos sobre los receptores H_1 y pueden administrarse una vez por día.

En esta revisión, los autores expusieron las características principales de la fexofenadina, un anti-H_1 de segunda generación.

Fexofenadina

Propiedades bioquímicas

La fexofenadina, al igual que la loratadina, la desloratadina y la ebastina, pertenece a la clase de agentes piperidínicos. Es un agonista inverso de los receptores H_1: el fármaco mantiene al receptor en "estado inactivo". La estabilización del receptor en "estado inactivo" se asocia con una reducción del número de receptores activos, ap-

rapamilo, azitromicina y eritromicina, entre otros) se relaciona con un aumento significativo del 20% o más en la $C_{máx}$ y en el área bajo la curva (ABC) de la concentración de la fexofenadina. Igualmente, la administración del anti-H_1 en simultáneo con inductores de la P-gp –rifampicina y la hierba de San Juan utilizada en forma prolongada– podría reducir el ABC o la $C_{máx}$. Sin embargo, estos efectos por lo general no se traducen en cambios clínicos importantes.

Los compuestos que inhiben o que inducen el sistema OATP también pueden, potencialmente, modificar los niveles séricos de la fexofenadina. Diversos estudios en animales revelaron que el uso simultáneo de fexofenadina y de jugo de pomelo, de naranja o de manzana (inhibidores de la P-gp y del sistema OATP) se asocia con una reducción del ABC de la fexofenadina del 58%, 31% y 22%, respectivamente.

El volumen de distribución (V_d) de la fexofenadina se estima en 5 a 6 l/kg; no obstante, el verdadero V_d podría ser sustancialmente menor por la escasa biodisponibilidad (aproximadamente de un 30%) en los seres humanos.

La fexofenadina se metaboliza muy poco en el hígado (5% o menos); se elimina sin cambios por la orina (10%) o las heces (80%). Es por ello que la posibilidad de interacciones farmacológicas o con alimentos, mediante el sistema enzimático de la CYP, es casi nula. Este fenómeno es particularmente beneficioso en los pacientes tratados con múltiples fármacos.

Perfil farmacodinámico

La fexofenadina actúa rápidamente, alrededor de 2 horas después de la exposición al alérgeno. Sin embargo, su eficacia es mayor cuando se la administra diariamente (y no a demanda), antes del inicio de los síntomas. Debido a que las manifestaciones de la RA son más importantes por la mañana, es preferible administrar el fármaco por la noche.

Una característica particular de la fexofenadina es que es un compuesto zwitteriónico (con iones bipolares), con una carga positiva y otra negativa (al igual que la cetirizina y la levocetirizina). Es fuertemente hidrófila y no atraviesa la BHE. Los estudios con tomografía por emisión de positrones mostraron que, a diferencia de los anti-H_1 de primera generación, los de segunda generación o no sedantes sólo

Estos linfocitos liberan diversas citoquinas e interleuquinas (IL) que inducen la producción de IgE específica frente al alérgeno. La nueva exposición al antígeno y su interacción con la IgE son los mecanismos responsables de la reacción inflamatoria tanto precoz como tardía de la reacción alérgica.

La reacción temprana se produce minutos después de una nueva exposición al alérgeno; éste se une y entrecruza los receptores de alta afinidad de la IgE en la membrana de las células cebadas. Como consecuencia, se produce la desgranulación de estas células con la liberación de mediadores inflamatorios preexistentes y formados en ese momento, entre ellos, histamina, proteasas, prostaglandinas, citoquinas y leucotrienos. Los síntomas característicos en esta fase incluyen los estornudos, la rinorrea, el prurito nasal y, en menor medida, la congestión nasal. Algunos pacientes con RA también presentan síntomas oculares graves –prurito, edema y lagrimeo excesivo–. Aunque se han involucrado múltiples mediadores, la histamina es responsable del 50% o más de los síntomas de la RA. La interacción de la histamina con el receptor H_1 se asocia con aumento de la permeabilidad vascular y con estimulación de las terminales nerviosas.

Entre 3 y 5 horas después de la exposición al alérgeno tiene lugar la fase tardía de la inflamación, en la que participan los mediadores involucrados en el reclutamiento de los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células cebadas, células mononucleares y otras células inflamatorias. Todas ellas son responsables de la persistencia de la reacción y, sobre todo, de la congestión nasal.

Antihistamínicos (anti-H_1)

La histamina es liberada principalmente por los basófilos y por las células cebadas. Aunque existen cuatro tipos de receptores para la histamina, en las reacciones alérgicas, el receptor H_1 es el más importante. Aun así, los receptores H_2, H_3 y H_4 contribuyen a la producción de citoquinas proinflamatorias y a la expresión de moléculas de adhesión.

Los anti-H_1 representan, desde hace mucho tiempo, un pilar esencial en el tratamiento de la RA. Los anti-H_1 de primera generación, introducidos a fines de la década del 30, alivian la rinorrea, los estornudos y el prurito. Sin embargo, debido a que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), inducen efectos adversos neurológicos tos para unirse a la histamina endógena. La fexofenadina también disminuye la actividad constitutiva del receptor, incluso en ausencia de histamina.

Al igual que con otros anti-H_1, la mayoría de los beneficios clínicos asociados con la fexofenadina tienen que ver con las propiedades antihistamínicas; sin embargo, los estudios *in vitro* sugieren que este fármaco también ejerce efectos antiinflamatorios. Por ejemplo, la fexofenadina inhibe la expresión de la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1), importante en las reacciones alérgicas. Empero, añaden los especialistas, el efecto antiinflamatorio sólo aparecería en concentraciones muy elevadas (50 µg/ml o mayores), mucho más altas que las que se logran luego de la administración de la dosis recomendada (concentración máxima de 0.5 µg/ml). En concentraciones altas, la fexofenadina también inhibe la liberación de IL-6 por los macrófagos y de factores quimiotácticos para los eosinófilos y otras células inflamatorias, involucradas en la fase tardía. A diferencia de otros antiH_1 de segunda generación, la fexofenadina inhibiría la actividad de la ciclooxigenasa y la síntesis de óxido nítrico por los fibroblastos.

Perfil farmacocinético

El fármaco se absorbe rápidamente; la concentración máxima ($C_{máx}$) se observa entre una y 3 horas después de la ingesta. La fexofenadina es sustrato para numerosos sistemas de transporte intestinal activo; por ende, la absorción puede comprometerse en diversas circunstancias. La glucoproteína P (P-gp) y los miembros de la familia del polipéptido de transporte de aniones orgánicos (OATP *[organic anion transport polypeptide])* son algunos de los sistemas involucrados en la captación de la fexofenadina. La P-gp, codificada en los seres humanos por el gen MDR1, es particularmente importante en este sentido. En teoría, añaden los autores, la menor actividad de la P-gp en las membranas de las células intestinales podría acompañarse de mayor absorción sistémica como consecuencia de la menor cantidad de droga que es "expulsada" activamente de nuevo a la luz intestinal. Aunque sin duda la fexofenadina es un sustrato de la P-gp, los efectos clínicos asociados con el uso simultáneo de inhibidores o de inductores de la P-gp no se conocen con precisión. La información en conjunto sugiere que la administración simultánea de fexofenadina con inhibidores de la P-gp (ketoconazol, itraconazol, ve-

ocupan una proporción pequeña de los receptores H_1 del sistema nervioso central, con una variación considerable de un agente a otro. Por ejemplo, la cetirizina ocupa alrededor del 25% de los receptores corticales H_1 en comparación con el 0% para la fexofenadina. Estas diferencias explican el mayor efecto sedante de la cetirizina y de los anti-H_1 de primera generación, respecto de la fexofenadina. La falta de sedación con la fexofenadina podría obedecer al flujo externo mediado por la P-gp, ampliamente distribuida en el epitelio de la BHE. Sin embargo, un estudio que evaluó el efecto de la fexofenadina en asociación con la ciclosporina A (un inhibidor de la P-gp) y con otros anti-H_1 de primera y de segunda generación reveló que la fexofenadina no atraviesa la BHE, independientemente de la administración simultánea de ciclosporina. Por lo tanto, la sedación escasa que se observa con la fexofenadina sería atribuible no sólo a la P-gp.

La ocupación de los receptores y la afinidad de unión a éstos se consideran marcadores de la eficacia clínica; sin embargo, no existe una correlación exacta entre estas variables. De hecho, aunque la ocupación de los receptores a las 24 horas de administrada la fexofenadina es de sólo un 12%, la eficacia del fármaco persiste durante todo ese período. Asimismo, si bien en comparación con otros anti-H_1 de segunda generación la fexofenadina presenta una menor afinidad por los receptores, este fenómeno no se refleja en la clínica. Por lo tanto, señalan los expertos, la utilización de los parámetros mencionados no se suficiente para predecir la eficacia clínica del tratamiento.

Eficacia clínica

En EE.UU., la fexofenadina está aprobada para el tratamiento de la RA estacional y de la urticaria crónica idiopática, no así de la RA perenne. Las comparaciones entre la fexofenadina y otros anti-H_1 de segunda generación sugirieron diferencias pequeñas –pero significativas– entre los diversos agentes. En este contexto, la cetirizina/levocetirizina, la desloratadina y la fexofenadina tendrían una eficacia similar, superior a la que se logra con la loratadina.

Específicamente, la fexofenadina se asocia con un alivio moderado de la congestión nasal, una acción que por lo general no se observa con otros anti-H_1 que tienen poco efecto sobre la reacción tardía. Un análisis de 6 estudios controlados con placebo reveló una mejoría significativa de la congestión

nasal en relación con todas las dosis de fexofenadina administradas. Los estudios individuales sugieren resultados similares; en uno de ellos se registró una reducción significativa de la congestión nasal en los enfermos tratados con 120 mg/día de fexofenadina, respecto de los pacientes que recibieron 10 mg/día de loratadina.

Seguridad y tolerabilidad

En EE.UU., la fexofenadina está aprobada para el tratamiento de la RA estacional en niños de 6 años o más; no obstante, se dispone de información sobre la seguridad del fármaco en pacientes de 6 meses o más de vida. En general, la fexofenadina es muy bien tolerada; menos del 5% de los pacientes interrumpen el tratamiento por efectos adversos.

La fexofenadina es el metabolito activo de la terfenadina, un anti-H_1 de segunda generación que debió ser retirado del mercado por su cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QTc y, ocasionalmente, arritmias ventriculares). La administración de fexofenadina en dosis únicas de hasta 800 mg/día y en dosis múltiples de 690 mg dos veces por día no se asoció con efectos adversos cardíacos. Además, la fexofenadina no ejerce efectos anticolinérgicos y no se une a los receptores muscarínicos en el corazón, tal como ocurre con los anti-H_1 de primera generación y con la desloratadina. Si bien la mayoría de los anti-H_1 se asocian con algo de sedación, este efecto no se ha observado con la fexofenadina en dosis de 360 mg/día o menos o de 240 mg, dos veces por día.

Conclusiones. Opinión de los expertos

La fexofenadina es un anti-H_1 de segunda generación, muy eficaz y con un excelente perfil de seguridad. Es útil para el tratamiento de la RA estacional y de la urticaria crónica idiopática. A diferencia de otros anti-H_1 carece casi por completo de efectos neurológicos y anticolinérgicos. Aunque se asocia con pocas interacciones farmacológicas, los pacientes que reciben en forma simultánea inhibidores o inductores de la P-gp o del sistema OATP deben ser controlados muy de cerca. Un efecto particularmente interesante de la fexofenadina, comparada con otros antiH$_1$, es su eficacia sobre la congestión nasal.

En el momento de seleccionar un anti-H_1 en particular deben tenerse en cuenta las características de cada paciente. Por ejemplo, la loratadina es eficaz para aliviar los síntomas de la RA leve a moderada pero es prácticamente inútil en la enfermedad más grave. La cetirizina es algo más útil en este sentido pero puede inducir sedación. Por el momento, no se dispone de información firme que avale la teoría de que la desloratadina es más eficaz que la fexofenadina, la cetirizina o la levocetirizina.

En conclusión, la fexofenadina es el anti-H_1 que se asocia con el mejor equilibrio entre eficacia, seguridad y costo, especialmente en los enfermos con trastornos alérgicos moderados o graves, en los pacientes con RA y congestión intensa y en los sujetos que tienen contraindicaciones para recibir otros anti-H_1 o a drogas alternativas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

***Acceda a este artículo en* siicsalud**

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129163

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Casasco.
Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2012.
Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11.723.