

¿Qué sabe usted acerca de...la fexofenadina como antihistamínico?

What do you know about...as antihistamine fexofenadine?

Inés Fuentes Noriega

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Preguntas

1. ¿Qué importancia tienen las alergias?
2. ¿Qué es un antihistamínico?
3. ¿Qué diferencia tiene la fexofenadina en relación con la terfenadina?
4. ¿Qué diferencias presenta la fexofenadina con respecto a los otros antihistamínicos?
5. Específicamente ¿para qué se indica?
6. ¿Porque se considera que no produce sedación como la terfenadina y tiene menores efectos arritmogénicos?
7. ¿Qué significa que tenga una farmacocinética lineal hasta 120 mg?
8. ¿Qué significa que tenga una vida media de 11 – 15 horas?
9. ¿Qué significado clínico tiene que tenga una unión a proteínas plasmáticas del 60-70%?
10. ¿Qué efectos adversos se pueden presentar?
11. ¿Qué ventajas presenta este antihistamínico en eficacia clínica?

Respuestas

1. Los datos epidemiológicos establecen diferentes prevalencias para las enfermedades alérgicas entre distintos países y un incremento progresivo de las mismas, particularmente en las dos últimas décadas. Las estadísticas reflejan cambios ambientales y en el estilo de vida. En el momento actual las enfermedades alérgicas son un problema de salud pública importante en México y los pacientes necesitan una estrategia clínica adecuada.
Reportes epidemiológicos, como el realizado por Baeza 2003 indican 4-5% de asma y Del Rio en el 2006 12.6%, mientras que en el Instituto Nacional de Pediatría con población general de la Ciudad de México reportó: Asma 16%, Rinitis alérgica 19% y Dermatitis atópica 16%.
En el Instituto Mexicano del Seguro Social durante el 2006 se otorgaron más de 600,000 consultas por asma y atendieron casi 270,000 casos de exacerbaciones de asma en población infantil. El diagnóstico preciso y oportuno puede conducir a un tratamiento correcto y mejorar la calidad de vida de los niños. Asimismo, los programas educativos a todos los niveles tienen una trascendencia fundamental en la prevención y control de las alergias
2. La histamina es responsable de gran variedad de respuestas fisiológicas y patológicas en diferentes tejidos y células y es además un mediador importante de la respuesta inflamatoria de origen alérgico. Se han identificado tres tipos de receptores para la histamina: H1, H2 y H3. La estimulación de receptores H1 produce contracción en la musculatura lisa de las vías respiratorias y tracto gastrointestinal causando además prurito y estornudos a través de la estimulación sensitiva nerviosa. También produce vasodilatación, aumento de permeabilidad capilar, hipotensión y formación de edema.
Los antihistamínicos H1 (AH1) clásicos o de primera generación (alimemazina, clemastina, dexclorfeniramina...) son poco selectivos, presentan actividad en el sistema nervioso central y un perfil de efectos adversos sedante, anticolinérgico y antiserotoninérgico.

Los AH1 de segunda generación (también llamados antihistamínicos no sedantes) son más selectivos por los receptores H1 periféricos y no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). Esto se traduce en que tienen un perfil de efectos adversos diferente y en que producen menos sedación.

Los antihistamínicos que se consideran de segunda generación son: astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina, levocabastina, mizolastina y terfenadina.

Mecanismo de acción. Los AH1 bloquean de forma competitiva y reversible los receptores H1 de la histamina. Como resultado de este bloqueo se produce disminución de la permeabilidad capilar, del prurito y relajación de la musculatura del tracto respiratorio y gastrointestinal. Esta acción es meramente paliativa, ya que únicamente bloquean la respuesta fisiológica de la histamina liberada tras producirse la reacción antígeno-anticuerpo. Aunque a algunos antihistamínicos se les ha atribuido propiedades antiinflamatorias, no está clara la relevancia clínica de este hecho.

3. La fexofenadina es un antihistamínico H1 no anticolinérgico que carece de acción sedante. Es un metabolito ácido de la terfenadina, activo farmacológicamente, con una ligera variación estructural que le hace más polar. (Axelro D y Bielory L. 2008, Mendoza et al 2007, Lappin G, et al 2010).
4. Los AH1 de segunda generación se absorben bien tras la administración oral, presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas y prácticamente no atraviesan la barrera hematoencefálica. La vida media de eliminación de los AH1 de segunda generación permite dosificarlos una vez al día. Sin embargo, frente a los AH1 clásicos, presentan un retraso en el inicio de la acción, por lo que si se precisa un alivio rápido de los síntomas es preferible utilizar los clásicos cuya acción comienza en 15-30 minutos y el efecto máximo se produce en 1 hora. Fexofenadina presenta un inicio del efecto de 1 a 2 h, influyen los alimentos en su absorción, no presenta metabolismo hepático, tiene una moderada unión a proteínas plasmáticas y tiene una eliminación del 10% por vía renal y 80% en heces.
5. Se encuentra indicada en el alivio de los síntomas asociados a rinitis alérgica estacional y a la urticaria idiopática crónica. (Axelro D y Bielory L. 2008, Mendoza et al 2007, Lappin G, et al 2010, Stanton M, et al 2010)
6. Actúa selectivamente sobre los receptores H1 antihistamínicos sin afectarse los receptores anticolinérgicos ni alfa-1-adrenérgicos. Su mayor polaridad le hace presentar dos características diferenciales importantes respecto a la terfenadina: menor difusión a través de la barrera hematoencefálica produciendo menos sedación y no interacción con los canales de potasio lo que conlleva a menores efectos arritmogénicos (no prolongación del intervalo QT) característicos de otros anti H1. (Axelro D y Bielory L. 2008, Mendoza et al 2007).
7. La farmacocinética de Fexofenadina en dosis únicas y múltiples es lineal para dosis orales de hasta 120 mg 2 veces al día, esto implica que sus parámetros farmacocinéticos no cambian, o sea su vida media, volumen de distribución y depuración no cambiarán al cambiar la dosis considerando la dosis hasta 120 mg.
8. Esto significa que tiene una vida media muy larga y que el 50% de la dosis tardará en eliminarse de 11- 15 h, lo cual ayuda a dosificarlos una vez al día.
9. Generalmente la unión a proteínas plasmáticas es un equilibrio entre el fármaco unido y el fármaco libre, el fármaco libre es el que atraviesa las membranas de los tejidos; si es una alta unión (de 90% o más) se tendrá poco fármaco libre que puede distribuirse en los tejidos, si se tiene una baja unión, como en este caso, se tendrá mayor fármaco libre que puede distribuirse en el organismo.
10. La reacción adversa más frecuente de los AH1 clásicos es la sedación, pudiendo ir desde ligera somnolencia hasta sueño profundo. En general, puede decirse que los AH1 de segunda generación son claramente menos sedantes que los clásicos aunque ninguno está completamente libre de este efecto adverso, sobre todo si se emplean a dosis elevadas o si se asocian a depresores centrales. La fexofenadina tiene un riesgo bajo en sedación.

El efecto adverso más importante de este grupo de fármacos es a nivel cardiovascular, e incluso se ha llegado a decir que es un efecto "clase" del grupo. Para la fexofenadina solo se ha reportado un caso.

Por el momento hay controversia en este tema ya que algunos autores opinan que se debe realizar una consideración minuciosa del perfil beneficio-riesgo de todos los AH1 de segunda generación y, por el contrario, otros piensan que el potencial para causar efectos adversos cardiovasculares no es un efecto clase de los AH1 de segunda generación y solo se ha confirmado relación causal con terfenadina y astemizol. Sin embargo, se debe tener precaución, ya que algunos fármacos de este grupo no han sido cuidadosamente evaluados en relación a su potencial arritmogénico en humanos pues no tienen estudios que avalen una experiencia clínica a largo plazo.

11. La eficacia terapéutica de los AH1 de segunda generación puede considerarse semejante a los AH1 clásicos. Pueden ser útiles en aquellos pacientes que requieran concentración mental o coordinación física (conductores de vehículos, pilotos, usuarios de maquinaria peligrosa...).
- En cuanto a la toxicidad cardiovascular es necesaria mayor documentación en estudios clínicos, hasta la fecha es un riesgo poco presente.

Referencias

1. Axelrod D, Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *J Asthma Allergy*. 2008; 1:19–29.
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, *et al.* Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 Ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2012.
3. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 20 Ed. Lexicomp, 2011.
4. Lappin G, Shishikura Y, Jochemsen R, Weaver RJ, Gesson C, Houston B, Oosterhuis B, Bjerrum OJ, Rowland M, Garner C. Pharmacokinetics of fexofenadine: Evaluation of a microdose and assessment of absolute oral bioavailability. *European J Pharm Sci*. 2010; 40:125–131.
5. Miura M, Uno T, Tateishi T, Suzuki T. Determination of fexofenadine enantiomers in human plasma with high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Analysis*. 2007; 43:741–745.
6. Reglamento de la Ley General de Salud de México en materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción II, publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987.
7. Salvá Miquel JA: Evolución de los antihistamínicos. *JANO*. 1991; 1125.
8. Trzeciakowski JP, Mendelsohn N, Levi R. Antihistamínicos. En: Middleton E, *et al.* Ed: *Alergia: Principios y Práctica* (Ed esp) Barcelona: Salvat Editores, SA. 1992; 1(Pt 31).