

CARACTERIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIHISTAMÍNICOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE UN HOSPITAL NACIONAL

Wendy Chan Acón¹
Ricardo Zumbado Gutierrez¹
Giselle Gómez Sanchez²
Beatriz Badilla Baltodano³

1. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.
2. Servicio de Farmacia, Hospital México.
3. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Beatriz Badilla B. Facultad de Farmacia UCR. Tel. 207 3477, fax 225-3574, correo electrónico: bbadilla@cariari.ucr.ac.cr
Manuscrito recibido el 06 de diciembre de 2006, versión corregida recibida 19 de abril 2007.

RESUMEN

El presente trabajo es un estudio descriptivo cuyo objetivo fue la caracterización de la prescripción de los antihistamínicos en la Consulta Externa en un hospital clase A (nacional, para adultos) de nuestro país; se estudiaron las recetas de antihistamínicos despachadas por el servicio de farmacia durante los meses de enero, febrero y marzo del año 2006.

El Servicio de Farmacia del hospital estudiado durante el periodo despachó 9 260 recetas de antihistamínicos provenientes de la consulta externa. El antihistamínico con mayor prescripción fue el clorhidrato de fexofenadina, la cantidad prescrita superó dos veces la cantidad de hidroxicina, segundo antihistamínico de mayor prescripción. En un 12,75% del total de las recetas estudiadas se encontró la asociación de fexofenadina con otro antihistamínico de primera generación. El antihistamínico de primera generación que se asoció principalmente con la prescripción de fexofenadina fue hidroxicina (64,4%), seguida de clorfeniramina (30,6%) y difenhidramina (5,1%). Se tiene un costo estimado de ¢ 9.369.335,28; de este monto, al menos una cantidad cercana a los ¢ 443 022,60 fue utilizada en la prescripción de antihistamínicos de primera generación, en forma conjunta con el clorhidrato de fexofenadina.

En conclusión, se caracterizó la prescripción preferente de la fexofenadina entre los distintos antihistamínicos disponibles, así como una tendencia notable a la utilización combinada de antihistamínicos de primera y segunda generación; esta práctica de prescripción aparentemente no reportaría beneficio clínico a los pacientes y sustentaría la necesidad de fortalecer la racionalidad y las bases científicas para la prescripción de medicamentos.

Palabras clave: Antihistamínicos, caracterización, uso combinado.

INTRODUCCIÓN

En octubre del año 2003, el Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) aprobó la inclusión del clorhidrato de fexofenadina en la Lista Oficial de Medicamentos de la Institución. Según la versión publicada en el año 2004 (1), está restringido y aprobado para ocho especialidades médicas: *medicina interna, geriatría, pediatría, otorrinolaringología, inmunología (alergología), dermatología, neumología y foniatría*.

A partir de su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos, en el Servicio de Farmacia se ha evidenciado una prescripción concomitante con otros antihistamínicos de primera generación. La prescripción de estos medicamentos no se sustenta, al menos teóricamente, pues ambos tipos de antihistamínicos actúan en el mismo receptor, poseen el mismo mecanismo de acción y solamente difieren en cuanto a su farmacocinética. Esta práctica de prescripción estaría, no sólo incurriendo en gastos innecesarios, sino también en una terapéutica inadecuada de las patologías para las cuales son prescritos estos medicamentos.

Lo anterior también es importante desde el punto de vista económico, puesto que la CCSS está destinando recursos que podrían ser siendo utilizados en otros pacientes.

Ante esta situación, se planteó el presente estudio descriptivo que consideró como su objetivo general la caracterización de la prescripción de los antihistamínicos en el hospital de estudio y entre sus objetivos específicos, determinar el número total de recetas de la Consulta Externa que presenten la prescripción de antihistamínico; establecer cuáles antihistamínicos de primera generación se asocian con fexofenadina y con qué frecuencia; identificar las especialidades médicas que utilizan este tipo de prescripción, caracterizar a los pacientes con respecto a su edad y género, así como valorar el gasto económico que representó para el hospital el despacho de recetas con indicación de antihistamínicos de diferente generación de manera conjunta.

METODOLOGÍA

Para alcanzar el objetivo propuesto se dispuso de todas las recetas médicas despachadas por el Servicio de Farmacia de la Consulta Externa de un hospital Clase A durante los meses de enero, febrero y marzo del año 2006, con prescripción de comprimidos de clorhidrato de fexofenadina, maleato de clorfenamina, clorhidrato de difenhidramina y clorhidrato de hidroxicina; que fueron revisadas en forma manual y analizadas cuantitativamente. De ese total, se seleccionaron aquellas emitidas a nombre de un mismo paciente, a quien se le habría prescrito conjuntamente fexofenadina con algún otro antihistamínico de primera generación. Posteriormente, se clasificaron de acuerdo con la edad y el género de los pacientes, al antihistamínico de primera generación utilizado y el servicio médico en el cual fueron prescritos.

Los datos relacionados con los gastos económicos se obtuvieron por medio de estadísticas del Sistema de Información de Farmacias (SIFA) y del Sistema de Información de Bodega del hospital citado.

Los resultados se muestran en números absolutos y en porcentajes, en forma de cuadros.

RESULTADOS

Durante el primer trimestre del año 2006, en el Servicio de Farmacia de Consulta Externa se despachó 10 441 recetas con la prescripción de alguno de los antihistamínicos seleccionados. La fexofenadina fue el antihistamínico con mayor frecuencia de uso, con un total de 5 593 recetas que ocupó el 53.5%, seguido de hidroxicina con 20.7% y difenhidramina con 13.4% (cuadro 1).

Todas las prescripciones tenían dosis de 120mg de fexofenadina una vez al día, 25mg de hidroxizina, 4mg de clorfeniramina o 50mg de difenhidramina hora sueño, según correspondió. Ante las recetas de fexofenadina, en 1 181 (21,1%) se identificó el uso con otro antihistamínico para un mismo paciente, asociación que representó un 12,7% del total de las prescripciones de antihistamínicos.

Cuadro 1. Recetas de antihistamínicos despachadas por el Servicio de Farmacia de Consulta Externa durante el primer trimestre de 2006.

Antihistamínico	Número de recetas por mes			Total
	Enero	Febrero	Marzo	
Clorfeniramina 4mg	300	434	551	1 285
Difenhidramina 50mg	447	448	502	1 397
Hidroxicina 25mg	764	572	830	2 166
Fexofenadina 120mg	1830	1 770	1 993	5 593
Total	3 341	3 224	3 876	10 441

La distribución del uso combinado de fexofenadina muestra que en 760 casos (64,3%) se asoció con hidroxicina, 361 (30,6%) con clorfeniramina y 60 (5,1%) con difenhidramina (cuadro 2); en todos los casos, la asociación fue con un solo antihistamínico de primera generación. No se encontró casos en los cuales se prescribiera a un mismo paciente, tres o más antihistamínicos.

Cuadro 2. Recetas de fexofenadina con otro antihistamínico de 1ª generación, despachadas por la Farmacia de Consulta Externa durante el primer trimestre de 2006.

Antihistamínico	Número de recetas por mes			Total	%
	Enero	Febrero	Marzo		
Clorfeniramina 4mg	132	86	143	361	30,57
Difenhidramina 50mg	30	12	18	60	5,08
Hidroxicina 25mg	231	210	319	760	64,35
Total	393	308	480	1 181	100,00

Se identificó cuatro servicios médicos de donde provinieron las recetas con asociaciones de estos fármacos durante el periodo estudiado, tal como muestra el cuadro 3, entre los que destacó Alergología (38.6%) y Dermatología (56.6%).

Cuadro 3. Relación de las recetas de fexofenadina con otro antihistamínico de 1ª generación según especialidad médica, despachadas por el Servicio de Farmacia durante el primer trimestre de 2006.

Servicio	Cantidad de recetas			Total	%
	Enero	Febrero	Marzo		
Alergología	155	134	167	456	38,62
Dermatología	231	166	271	668	56,56
Neumología	4	6	23	33	2,79
Otorinolaringología	2	3	19	24	2,03
Total	392	309	480	1 181	100,00

En este mismo contexto de uso combinado, en cuanto a la caracterización de los pacientes, los datos muestran que la prescripción de antihistamínicos en forma comisada está mayormente presente en pacientes femeninas (70,62%); al distribuir el grupo poblacional total en rangos de edad, los pacientes con edades entre los 40 y 59 años recibieron 34,89% del total de las recetas y representaron el grupo mayoritario (cuadro 4).

Cuadro 4. Distribución de las recetas de fexofenadina con otro antihistamínico de 1ª generación según la edad de los pacientes, despachadas por el Servicio de Farmacia durante el primer trimestre de 2006.

Edad (intervalo)	Cantidad de recetas			Total	%
	Enero	Febrero	Marzo		
12-19 años	77	127	65	269	22,78
20-39 años	110	98	130	338	28,62
40-59 años	165	60	187	412	34,89
60 años o mayor	41	23	98	162	13,72
Total	393	308	480	1 181	100,00

El Servicio de Farmacia, durante los meses de enero, febrero y marzo de 2006; realizó un gasto estimado en ¢ 9.369 335,28, correspondientes al costo directo de cada medicamento despachado durante ese período y su acumulado trimestral (cuadro 5).

Cuadro 5. Costo directo de los antihistamínicos, según recetas despachadas por el Servicio de Farmacia de la Consulta Externa durante el primer trimestre de 2006.

Antihistamínico	Costo de la unidad (¢)	Costo unidades despachadas (¢)			Total (¢)
		Enero	Febrero	Marzo	
Clorfeniramina 4mg	0,6828	9 354,36	12 973,2	16 114,08	38 441,64
Difenhidramina 50mg	6,0816	81 493,44	84 534,24	94 872,96	260 900,64
Hidroxicina 25mg	18,5700	467 964,00	397 398,00	514 389,00	1 379 751,00
Fexofenadina 120mg	45,2900	2 608 704,00	2 391 312,00	2 690 226,00	7 690 242,00
Total		3 167 515,80	2 886 217,44	3 315 602,04	9.369 335,28

Fuente: Sistema de Información de Farmacias (SIFA), CCSS.

El uso de antihistamínicos de primera generación en forma combinada con fexofenadina, representó para este hospital un costo en torno a los ¢ 443 022,60 durante el período de estudio, ocupando el mayor monto la hidroxicina (cuadro 6).

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue la caracterización de la prescripción de los antihistamínicos en el ámbito ambulatorio de un hospital nacional que atiende adultos, mediante el análisis de las recetas de antihistamínicos despachadas por la farmacia local durante un trimestre, lo cual estuvo distinguido por el uso de la fexofenadina.

Es conocido que la histamina es liberada en el curso de importantes procesos fisiológicos como la secreción de jugo gástrico, pero se conoce mucho mejor su participación en procesos patológicos en los que la histamina es liberada de forma más o menos explosiva, como sucede en las reacciones

inflamatorias y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (2). Se reconoce la existencia de cuatro tipos fundamentales de receptores histamínicos (H_1 , H_2 , H_3 y H_4) (3), todas proteínas transmembrana heptahelicales que utilizan vías de señalización de segundos mensajeros con proteínas G. Los tipos H_1 y H_2 son los responsables fundamentales de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas; el H_3 al parecer tiene un papel esencialmente modulador de la liberación de histamina y de otros neurotransmisores y el H_4 participa en la diferenciación de mieloblastos y promielocitos (4), así como en la quimiotaxis de leucocitos y mastocitos a los sitios de inflamación (5).

Cuadro 6. Costo de los antihistamínicos de 1ª generación asociados con clorhidrato de fexofenadina, según recetas despachadas en la Consulta Externa durante el primer trimestre del 2006.

Antihistamínico	Costo de unidades despachadas (¢)			Total (¢)
	Enero	Febrero	Marzo	
Clorfeniramina 4mg	2 703,89	1 761,62	2 929,21	8 128,72
Difenhidramina 50mg	5 473,44	2 189,38	3 284,06	10 946,88
Hidroxicina 25mg	128 690,10	116 991,00	177 714,90	423 947,00
Total	136 867,43	120 942,00	183 928,17	443 022,60

Fuente: Sistema de Información de Farmacias (SIFA).

Desde 1942 hasta 1981 llegaron al mercado más de cuarenta compuestos pertenecientes a la primera generación de antagonistas del receptor de la histamina (H_1). Todos éstos demostraron poseer actividad en el sistema nervioso central y poca selectividad por el receptor que resultó en efectos anticolinérgicos y de sedación (6). En el decenio de 1980, se empezaron a sintetizar antagonistas del receptor H_1 con mayor selectividad por el receptor y con menos o sin efectos sedantes ni anticolinérgicos; fué así como nació la llamada segunda generación de antihistamínicos. Los primeros que se dieron a conocer fueron la terfenadina y el astemizol, luego aparecieron otros como la acrivastina, loratadina, fexofenadina, etc. (7).

Los antihistamínicos H_1 actúan como agonistas inversos que combinan y estabilizan la forma inactiva del receptor H_1 , impulsando el equilibrio hacia el estado inactivo (8). La inactivación resulta en la disminución de la permeabilidad vascular, reducción del prurito y relajación del músculo liso en el tracto respiratorio y digestivo. Se dice que los antihistamínicos de segunda generación poseen otras acciones que contribuyen a una efectividad antialérgica superior, éstos inhiben el intercambio de calcio y así interfieren con la liberación de mediadores por parte de los monocitos (9). También podrían inhibir la fase tardía de la reacción alérgica mediante su acción sobre los leucotrienos, prostaglandinas o produciendo un efecto de factor activador de plaquetas.

Además, se ha evidenciado que los de segunda generación poseen una variedad de actividades antiinflamatorias que hasta el momento no han demostrado relevancia clínica alguna; por ejemplo, se ha comprobado que presentan una modesta eficacia clínica en reacciones de hipersensibilidad inmediata como el asma y la anafilaxia (10).

En cuanto a la farmacocinética de los antihistamínicos, se puede decir que todos los de primera generación y algunos de la segunda como la loratadina y desloratadina, se metabolizan por medio del citocromo P450 (11). Las interacciones medicamentosas pueden ser debidas a interferencias en la absorción a nivel gástrico o por inhibición o inducción del metabolismo en el sistema hepático del CYP450. Los de primera generación requieren de múltiples dosis diarias para mantener una concentración plasmática estable, mientras que los más recientes solamente requieren de una administración diaria. La eliminación de los antihistamínicos de segunda generación es mayoritariamente renal (11).

Los efectos adversos de somnolencia, fatiga, disfunción cognitiva, cefalea, confusión y falla de la memoria son característicos de los antihistamínicos de primera generación, ya que ellos al unirse al

receptor H₁ bloquean su efecto neurotransmisor. Estos fármacos son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica por su lipofiliidad, bajo peso molecular y por el irreconocimiento por parte de la bomba de glicoproteína P expresada en las células endoteliales de la vasculatura del sistema nervioso central. Lo anterior no ocurre con los antihistamínicos de segunda generación debido a su lipofobicidad y a su afinidad por la bomba de glicoproteína P (12).

Por otra parte, los datos del presente estudio muestran que el antihistamínico fexofenadina, (segunda generación) se ha convertido en el medicamento del grupo con mayor prescripción. A pesar de ser un producto restringido a unas pocas especialidades médicas, está rápidamente desplazando a los otros antihistamínicos de primera generación, posiblemente debido a que presenta características farmacológicas de mayor beneficio para el paciente, como lo son la eliminación de la sedación y de las manifestaciones anticolinérgicas, así como la posibilidad de facilitar la dosificación y el cumplimiento por parte del paciente, ya que ésta se puede administrar una vez al día (13,14).

De acuerdo con la información científica disponible, no hay sustento teórico para el uso asociado de antihistamínicos de primera con los de segunda generación, pues ambos actúan en el mismo receptor y por el mismo mecanismo, lo único que los diferencia es su farmacocinética y de la cual se desprende su diferente uso clínico e indicaciones. Esta asociación causa un gasto económico importante en la Seguridad Social.

La práctica de administrar al paciente dos antihistamínicos de forma conjunta está aparentemente fundamentada en la observación anecdótica de efectividad clínica que muestran los pacientes tratados; no obstante, más que apariencia debería basarse en los principios de la *medicina basada en la evidencia* que ha sido definida como la utilización conciente y juiciosa de las mejores demostraciones provenientes de la investigación clínica para la toma de decisiones terapéuticas (15). Es evidente que la preocupación de los farmacéuticos por racionalizar el uso de los antihistamínicos podría ir acompañada por un estudio clínico de efectividad, que hasta este momento no se ha realizado a nivel nacional o internacional; por ello, estas iniciativas sobre los hábitos de prescripción constituyen una forma de brindar insumos objetivos para alertar a las autoridades sanitarias sobre la necesidad de fortalecer los principios del uso racional en la prescripción.

En conclusión, los resultados del presente trabajo caracterizan la prescripción preferente de la fexofenadina entre los distintos antihistamínicos disponibles para uso oral en la Institución, así como una tendencia notable a la utilización combinada de antihistamínicos de primera y segunda generación; esta práctica de prescripción aparentemente no reportaría beneficio clínico a los pacientes y sustenta una necesidad de fortalecer racionalidad y bases científicas para la prescripción de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caja Costarricense del Seguro Social. Lista Oficial de Medicamentos 2004. San José.
2. Skidgel A, Erdos E. Histamine, bradikinin and their antagonists. En: Brunton (ed.). Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 ed. New York McGraw-Hill; 2006. pp 629-631.
3. Lim HD, van Rijn RM, Ling O, Bakker RA, Thurmond RL, Leurs R. Evaluation of histamine H₁-, H₂-, and H₃-receptor ligands at the human histamine H₄ receptor: identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H₄ receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314(3): 1310-21.
4. Simons F. H₁-Antihistamines: More relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S42- S52.
5. O'Reilly M, Alpert R, Jenkinson S, Gladue RP, Foo S, Trim S, *et al.* Identification of a histamine H₄ receptor on human eosinophils-role in eosinophils chemotaxis. *J Recept. Signal Transduct Res* 2002; 22(1-4): 431-48.
6. Tagliatela M, Timmerman H, Annunziato I. Cardiotoxic potential and CNS effects of first-generation antihistamines. *Trends Pharmacol* 2000; 21:52-56
7. Slater J, Zechin A, Hanby D. Second generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999; 57: 31-47.

8. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 489-498.
9. Juergens UR, Darlath W, Stober M, Racké K, Tasci S, Gillissen A, Vetter H. Differential effects of fexofenadine on arachidonic acid metabolism in cultured human monocytes. *Pharmacology* 2006; 76(1): 40-5.
10. Simons F. 2004. Advances in H1 Antihistamines. *N Engl J Med* 351: 2203-2217.
11. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance, L. 2005. *Drug Information Handbook International*. Lexi Comp. Ohio. pp. 378-79, 660.
12. Timmerman H. Factors involved in the absence of sedative effects by the second generation antihistamines. *Allergy* 2000; 55: 5-10.
13. Pasoz A. Mediadores celulares I: Histamina y 5-hidroxitriptamina, en Florez, J. *Farmacología Humana*. 4 ed. Masson. Barcelona 1997; p. 305-326.
14. Casale T, Blaiss M, Gelfand E, Gilmore T, Harvey P. First do no harm: Managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S835-S842.
15. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Glossary. www.cebm.net/glossary.asp. (23-11-2006).

⌞