



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

INFORME TECNICO Nº 20 - 2007 Cetirizina 10mg tableta

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

| | |
|---|---|
| Alternativas del PNME ¹ : | Clorfenamina maleato 4mg tab Loratadina 10mg tab |
| ATC/DCI ² : | RO6AEO7 |
| DDD ² : | 10mg VO |
| Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ : | No |
| Fecha de búsqueda bibliográfica: | Febrero 2007 |
| Condición(es) clínicas evaluadas: | Profilaxis y tratamiento sintomático de rinitis alérgica, prurito y urticaria |

INTRODUCCION.

- La Rinitis Alérgica (RA) es la manifestación alérgica más común y la principal causa de consulta en otorrinolaringología a nivel mundial. La RA se describe como una reacción de hipersensibilidad de tipo I, caracterizada por la presencia de rinorrea, estornudos, obstrucción nasal y prurito conjuntival, los que se producen por la interacción de la inmunoglobulina E (IgE) presente en la membrana del mastocito de la mucosa nasal y el alérgeno correspondiente ^{7,8}. Al producirse la reacción inmunológica, se liberan diversos mediadores químicos derivados del mastocito tales como: histamina, triptasa, leucotrienos (LTB4 y LTC4), prostaglandinas (PGD2) y últimamente se ha involucrado al factor activador de plaquetas (PAF) ⁷.
- Las diversas propiedades biológicas de estos mediadores incluyen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, siendo éstos los responsables de la obstrucción nasal. El incremento de la secreción glandular así como la hipertrofia de las glándulas mucinosas dan como resultado la rinorrea. El estornudo y prurito son ocasionados principalmente por la estimulación de los nervios aferentes ⁷.
- Después de iniciada la reacción inflamatoria a nivel de la mucosa, ésta puede cesar en pocas horas o prolongar su respuesta. Esto se explica por la sobre-exposición al alérgeno (respuesta específica), así como la exposición a otros tipos



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

de irritantes como aerosoles, humo de tabaco, entre otros (respuesta inespecífica). Además de la presencia de la contaminación ambiental, se describe que la estación de nacimiento, la ingesta de diversos productos alimenticios tales como la leche, huevos, chocolate, entre otros, la ocupación laboral del paciente en cuestión, así como la presencia de historia familiar de atopía, intervienen como factores de riesgo que influyen en la presentación de RA⁹.

- El prurito se puede definir como una sensación cutánea desagradable asociada al deseo inmediato de rascado¹⁰. El prurito es una característica esencial de la dermatitis atópica (DA) y el diagnóstico de DA no se puede hacer sin la historia de prurito. Debido al alto impacto en la calidad de vida, la mayor parte de los pacientes miden la severidad del eczema por la intensidad del prurito más que por las lesiones de piel. Como una percepción sensorial cutánea, el prurito, requiere la excitación de los neuropéptidos que se hallan en las inclusiones nerviosas de las fibras nociceptoras no mielínicas. Es bien sabido que la histamina y la acetilcolina provocan prurito por la unión directa a los receptores pruriginosos y a varios mediadores tales como neuropéptidos, proteasas o citokinas indirectamente vía liberación de la histamina¹¹.
- Los antihistamínicos H₁ (AH₁) clásicos o de primera generación son poco selectivos, presentan actividad en el sistema nervioso central y un perfil de efectos adversos sedante, anticolinérgico y antiserotoninérgico¹⁷. 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 sedación¹⁷.
- Cetirizina es un antagonista de segunda generación selectivo del receptor de Histamina H₁ que ha demostrado su eficacia tanto en pacientes atópicos como no atópicos, al inhibir los signos y síntomas de la alergia.

FARMACOLOGIA

- Cetirizina es un derivado piperazínico un antihistamínico de acción larga. Ha sido caracterizada como un antagonista selectivo del receptor periférico H₁. Cetirizina es el metabolito ácido carboxílico de la hidroxyzina. La alta polaridad de Cetirizina podría disminuir la distribución de la droga en el sistema nervioso central, resultando en menos efectos adversos en este nivel, al ser comparado con algunos antihistamínicos de primera generación. Cetirizina es rápidamente absorbida del tubo digestivo luego de la administración oral¹². Las concentraciones plasmáticas pico, se obtienen luego de una hora. La ingesta de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

alimentos, demora el tiempo de las concentraciones plasmáticas pico pero no disminuye la cantidad de droga absorbida. Está fuertemente unida a las proteínas plasmáticas y tiene un tiempo de vida media de casi 10 horas⁴. Estudios en animales indican que Cetirizina se distribuye extensamente en el cuerpo, aunque los datos en humanos son limitados.

- Una dosis oral de 10mg de cetirizina se distribuyó rápidamente en el líquido lacrimonal en 40 pacientes con conjuntivitis alérgica, con concentraciones promedio similares a las obtenidas en el suero. Es excretada en la orina como una droga inalterada en un 50-70% y por heces en un 10%¹³.
- La cetirizina ha sido detectada en la leche materna y no atraviesa en gran cantidad la barrera hemato-encefálica^{4,13}.
- Cetirizina es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹ El PNME incluye como antihistamínicos a los principios activos clorfenamina y loratadina.
- En el Perú a Febrero del 2007 se identificaron 69 Registros Sanitarios vigentes del principio activo Cetirizina, en la forma farmacéutica de tabletas de 10mg.⁵

Tabla 1. Principales parámetros farmacocinéticos de los antihistamínicos ^{17,18,19}

| | Inicio del efecto | Interferencia con alimentos | T _{máx} (h) | Metab hepático | T _{1/2} | Eliminación |
|------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|-------------------------|------------------------|
| Cetirizina | 1-2 horas | No | 1 | No | 7-10 horas | 70% renal 10% fecal |
| Loratadina | 2-4 horas | † Absorción | 1,4-1,6 | Si | 12-15 horas 17 horas | 50% renal 50% fecal |

* fármaco ; ** metabolito

EFICACIA

- En un estudio realizado en pacientes con rinitis alérgica a los que se les expuso a alérgenos, luego de la administración oral de una dosis de 10 mg de Cetirizina, el alivio sintomático de las manifestaciones alérgicas fue evidente a las 2 horas y



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

se mantuvo por 24 horas. En ensayos clínicos cortos (1–6 semanas) controlados, en pacientes mayores de 12 años, Cetirizina (5-20mg/diarios), fue más efectivo que placebo y al menos tan efectivo como clorfenamina, difenhidramina (50 mg 3 veces/día) o loratadina (10 mg/diarios) en controlar los síntomas de la rinitis alérgica¹².

- En las tablas 2 se muestra otros estudios realizados con Cetirizina para los casos de rinitis alérgica.

Tabla 2

Eficacia comparativa de Cetirizina (CET) en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional, conducidos en ambientes controlados. Estudios al azar, multicéntricos, doble ciego y con diseño en grupos paralelos.

| Referencias | Tratamiento | Duración sem | Nº de pacientes | Eficacia global % |
|----------------|-------------|--------------|-----------------|-------------------|
| Day et al. | CET 10 mg | 2 | 120 | 55** |
| | LOR 10 mg | | 116 | 54** |
| | PL | | | 30 |
| Day et al. | CET 10 mg | 2 | 67 | 61 |
| | LOR 10 mg | | 67 | 50 |
| | PL | | 68 | 43 |
| Meltzer et al. | CET 10 mg | 2 | 93 | 74+ |
| | LOR 10 mg | | 93 | 57 |
| | PL | | 92 | 59 |

CET=Cetirizina, LOR=Loratadina, PL=Placebo

*p<0.01, **p<0.001 vs PL, p<0.05

Fuente: Cetirizine a review of its use in allergic disorders¹³

- En la tabla 2 se muestran los estudios en los que se comparó el uso de Cetirizina con Loratadina y placebo en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica. En los tres estudios referidos, el porcentaje de eficacia de Cetirizina versus Loratadina fue mayor, pero el de mayor significancia estadística fue el estudio de Meltzer et al. que arrojó un p< 0.01¹⁴.
- Respecto al uso de Cetirizina para el tratamiento sintomático de urticaria idiopática crónica, se tiene que en estudios controlados a corto plazo,(2–6 semanas) en pacientes con esta condición, Cetirizina (5–20 mg diario) fue más



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

efectiva que placebo y al menos tan efectiva como, hidroclohidrato de hidroxizina (25–75 mg/día), o terfenadina al disminuir la incidencia, severidad y duración de la urticaria y mejorar el prurito asociado.

- Cetirizina es también usada para mejorar los síntomas en pacientes pediátricos con urticaria idiopática crónica. La eficacia de la droga en niños de 6 meses a 11 años de edad está basada en la extrapolación de la eficacia demostrada de cetirizina en adultos y la semejanza del curso de la enfermedad, fisiopatología y actividad de la droga entre ambas poblaciones¹².
- En la tabla 3, se muestran otros estudios en los que se comparó el uso de Cetirizina en pacientes con urticaria idiopática crónica versus otros antihistamínicos. En todos ellos, la superioridad de la Cetirizina fue mayor, salvo en el estudio de Patel y Danzig en el que el porcentaje de eficacia entre Cetirizina y Loratadina fue muy cercano (79% vs 76%).
- Dentro de los medicamentos alternativos que se consideran en el Petitorio Nacional tenemos a la Clorfenamina maleato y Loratadina. La Clorfenamina maleato es usada para el alivio sintomático de las condiciones alérgicas incluyendo urticaria y angioedema, rinitis y conjuntivitis así como en desórdenes pruríticos de la piel⁴. Loratadina, un derivado de la piperidina, es un antihistamínico de acción larga, no sedante con actividad antimuscarínica no significativa. Es usado para el alivio sintomático de condiciones alérgicas incluyendo rinitis y urticaria crónica⁴.

Tabla 3

Eficacia comparativa de Cetirizina (CET) en pacientes con urticaria idiopática crónica. Estudios al azar, multicéntricos, doble ciego y con diseño en grupos paralelos en adultos, adolescentes y niños.

| Referencias | Tratamiento | Duración sem | Nº pacientes | Eficacia global % |
|------------------|----------------|--------------|--------------|-------------------|
| Breneman | CET 10 mg | 2 | 60 | NR** |
| | HYD 25 mg tid | | 63 | NR** |
| | PL | | 65 | NR** |
| Kalivas et al. | CET 5-20 mg DU | 4 | 60 | 74+ |
| | HYD 25-75 mg/d | | 60 | 57 |
| | PL | | 68 | 59 |
| Patel and Danzig | CET 10mg DU | 2 | 22 | 79 |
| | LOR 10 mg DU | | 24 | 76 |

Fuente: Cetirizine a review of its use in allergic disorders¹



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

SEGURIDAD

- Se han reportado durante los estudios clínicos, los siguientes efectos adversos con el uso terapéutico de Cetirizina: urticaria, constipación, diarrea, boca seca, colestasis intrahepática, hepatitis aguda severa, aumento de peso, astenia, somnolencia, sedación, fatiga, cefalea y alteraciones de la conciencia. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado hipertensión, palpitaciones, taquicardia, falla cardíaca, dolor ocular, pérdida de la acomodación, hemorragia ocular, ceguera, hiperestesia, hiperkinesia, hipertonía, hipoestesia, parálisis y tremor⁴.
- Cetirizina es catalogado como categoría B durante el embarazo y cetirizina no ha sido teratogénica en animales de experimentación pero se debe tener en cuenta que se excreta por la leche materna⁴.
- Los antagonistas de los receptores de la histamina H₁ a menudo se clasifican como antihistamínicos de primera o nueva generación sobre la base de su frecuente efecto sedante a dosis terapéuticas. Los antihistamínicos de segunda o tercera generación —astemizol, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, loratadina y terfenadina— fueron elaborados con miras a que hubiera otras opciones terapéuticas sin efecto sedante. La venta de terfenadina y astemizol fue suspendida en Canadá debido a una asociación entre la prolongación del intervalo QT, que podría llevar a la arritmia conocida por torsades de pointes o a una fibrilación ventricular.
- Se recomienda precaución cuando se administra cetirizina con fármacos depresores del SNC (neurolépticos, benzodiazepinas, antidepresivos, opiáceos) y con fármacos que potencian los efectos anticolinérgicos (IMAO y antidepresivos tricíclicos)¹⁶.
- Los ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de estos fármacos por presentar un metabolismo más lento. Algunos autores recomiendan reducir la dosis o utilizar las mismas dosis a días alternos²⁰.
- Se han notificado convulsiones en asociación con el uso de algunos antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, difenhidramina, fenilamina y pirribenzamina), y también con algunos antihistamínicos de segunda y tercera generación (astemizol, cetirizina, fexofenadina, loratadina y terfenadina). Según el Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América, en julio de 1999 las convulsiones asociadas con la cetirizina, fexofenadina y loratadina representaban hasta ese momento 2,5, 3,1 y 2,1% respectivamente, de todas las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de estos medicamentos. Para el 19 de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

septiembre de 2002, Health Canada había recibido 20 notificaciones de trastornos convulsivos asociados con el uso de loratadina (9), cetirizina (7) y fexofenadina (4). Hasta ahora no se han notificado convulsiones en conexión con la desloratadina. Los casos notificados de convulsiones representaban 3,6, 1,4 y 0,9% del número total de reacciones adversas notificadas en conexión con el uso de loratadina, cetirizina y fexofenadina, respectivamente. Quince de los 20 casos se presentaron en pacientes con antecedentes de convulsiones o que estaban en tratamiento simultáneo con anticonvulsivos. No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela, ya que no se ha confirmado la causalidad. No se sabe aún si los antihistamínicos de segunda y tercera generación agravan el estado de pacientes con antecedentes de convulsiones o si interactúan con los agentes anticonvulsivos.¹⁵

- Cetirizina es un medicamento considerado como categoría B por la FDA. No hay estudios bien controlados en gestantes, por tal motivo su uso no goza de la recomendación de esta entidad.

COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento/día en pacientes adultos se tiene que:

| | Cetirizina 10mg | Clorfenamina 4 mg | Loratadina 10 mg |
|--|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Dosis diaria | 5-10 mg/día = ½ - 1 tab/día | 24mg/día = 4-6 tab/día | 10 mg/día= 1 tab/día |
| Costo Unidad²⁷ s/. | 0.24 | 0.013 | 0.24 |
| Costo diario total s/. | 0.24 | 0.052-0.078 | 0.24 |

| Diferencia de costos tto/día S/. | |
|---|-------|
| Cetirizina vs Clorfenamina | 0.188 |
| Cetirizina vs. Loratadina | 0.00 |

- Podemos observar que existe una diferencia en costos de tratamiento/día por paciente de S/. 0.188 entre las tabletas de Clorfenamina 4 mg y la Cetirizina 10mg o la Loratadina 10 mg. El costo de cetirizina y loratadina es el mismo.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

II. CONCLUSIONES

1. El perfil farmacológico de Cetirizina se aproxima al de los otros antihistamínicos, sin embargo, tiene un mejor perfil respecto a los efectos a nivel del SNC ^{4,13}.
2. Dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, se cuenta con Loratadina que tanto en los estudios para Urticaria como para los de Rinitis ha demostrado una eficacia similar a la Cetirizina.
3. La diferencia en costos por tratamiento/día por paciente es de S/. 0.188 entre las tabletas de Clorfenamina 4 mg y la Cetirizina 10mg o la Loratadina 10 mg, lo cual hace de éstos, medicamentos de fácil accesibilidad económica para nuestra población.
4. La Cetirizina se puede considerar como una alternativa para pacientes que requieren tratamiento sintomático de rinitis alérgica, prurito y urticaria cuando los efectos colaterales de los otros antihistamínicos impidan el normal desarrollo de las actividades del paciente o cuando un paciente no encuentre una buena respuesta frente a la loratadina.
5. Cetirizina posee la misma eficacia y costo que Loratadina
6. Por las razones antes mencionadas, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Cetirizina, **se encuentra justificada para la Profilaxis y tratamiento sintomático de rinitis alérgica, prurito y urticaria en los casos en que se presentan efectos colaterales o inadecuada respuesta a los antihistamínicos disponibles en el PNME.**



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List Nº 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
6. RUIZ Fermín , VEGA-BRICEÑO Luis, VARGAS Ronald, GARCIA Alfredo, SHION Daniel, CARAVEDO Luis, CHIARELLA Pascual. Rinitis alérgica: Una antigua enfermedad a reevaluar. Rev Med Hered v.8 n.3 Lima jul. 1997
7. Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani A, Schwartz LB, White MV. Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with rhinitis and normal subjects. J Allergy Clin Immunol 1995; 95(3): 7 16-125.
8. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Eur J Allergy Clin Immunol 1994; 49 (suppl). 234-36.
9. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. N Engl J Med 1985; 313(2): 65-69.
10. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. J Invest Dermatol. 2006 Aug;126(8):1705-18.
11. Stander S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. Exp Dermatol. 2002 Feb;11(1):12-24.
12. Cetirizine Hydrochloride. Revised AHFS Monographs. http://www.ashp.org/ahfs/first_rel/revised.cfm
13. Curran_Monique P, Scott Lesley J and Perry Caroline M. Cetirizine. A review of its use in allergic disorders. Drugs 2004;64(5):523-561.
14. Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. The journal of allergy and clinical immunology. Vol 97; Issue 2. Pages 617-26.
15. Revista Panamericana de Salud pública. Información farmacológica-reacciones adversas. Rev Panam Salud Publica. 2003;13(4):256-66.
16. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra Vol 9, Nº1 Marzo 2001.
17. Slater JW, Zechnich AD and Haxby DG. Second-generation antihistamines. A comparative review. Drugs 1999;57(1):31-47.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

18. Mattila MJ and Paakkari I. Variations among non-sedating antihistamines: are there real differences? Eur J Clin Pharmacol 1999;55:85-93.
19. González MA and Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H₁ antihistamines. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 1998;36(5):292-300.
20. Horak F and Stübner UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. Drugs Safety 1999;20(5):385-401.

Lima, 26 de Abril del 2007

SVL/GCC/gcc