

**CENTRO DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS**  
**EL CIMED INFORMA**  
**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LA TERFENADINA Y EL**  
**ASTEMIZOL**

*Beatriz Badilla B.\**

Recientemente la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha solicitado a los fabricantes de terfenadina que alerten a los médicos con respecto al riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas con el uso de este medicamento. Estas reacciones, que se han presentado recientemente, incluyen síncope, alargamiento del intervalo QT, y arritmias ventriculares incluyendo "torsades de pointes", paro cardíaco y muerte.

La terfenadina es un antihistamínico sin acción sedante derivado de la butirofenona, ampliamente utilizado en el tratamiento de reacciones alérgicas. Es un antagonista específico y selectivo del receptor H<sub>1</sub> de la histamina y su perfil farmacológico difiere totalmente del de los otros antihistamínicos. En estudios *in vitro*, se ha comprobado que la terfenadina antagoniza competitivamente las acciones de la histamina a concentraciones de 15-47 ng/ml, mientras que a altas concentraciones (150-470) ng/ml, ocurre un antagonismo relativamente irreversible (1).

Las evidencias experimentales indican que la droga exhibe un antagonismo específico y selectivo de los receptores H<sub>1</sub> y su unión a estos receptores es muy lenta por lo que se forma un complejo muy estable y consecuentemente se disocia muy

lentamente; esto supone que el antagonismo prolongado y generalmente irreversible de la terfenadina por la histamina, resulta principalmente de la lenta disociación del complejo droga-receptor H<sub>1</sub> (2).

A diferencia de otros antihistamínicos en las dosis usuales la terfenadina no posee un efecto anticolinérgico o antiserotoninérgico apreciable, ni cruza significativamente la barrera hematoencefálica por lo que interactúa muy poco con los receptores H<sub>1</sub> del sistema nervioso central (2).

La terfenadina es bien absorbida vía oral. Solamente un 1% de la droga escapa del metabolismo de primer paso y alcanza la circulación sistémica en forma de droga inalterada. Luego de su absorción, la droga es convertida en dos metabolitos; uno de ellos, el derivado del ácido carboxílico tiene una actividad biológica. Luego de la administración oral de 60 mg dos veces al día (dosis usual para los adultos), se obtiene una concentración plasmática de 10 ng/ml de terfenadina y 250-300 ng/ml del metabolismo carboxílico (3). Su metabolismo es hepático y se lleva a cabo mediante la vía oxidativa del citocromo P450, específicamente por medio de la isoenzima (11A4) (4).

El primer caso de la interacción entre la terfenadina y el ketoconazol, fue reportado por Monahan y colaboradores (5). Se trató de una mujer de 39 años de edad que desarrolló "torsades des pointes" cuando tomaba terfenadina, ketoconazol, cefaclor y medroxyprogesterona. A la fecha de presentación de la interacción, la paciente

---

\* Directora, Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, San José Costa Rica.

tenía doce días de estar tomando 70 mg dos veces al día de terfenadina y los niveles plasmáticos en este momento fueron de 57 ng/ml de terfenadina y 385 ng/ml del metabolito activo (5). Los autores sugieren que las altas concentraciones séricas encontradas en la paciente, fueron la causa del problema presentado, pues situaciones similares de cardiotoxicidad se han manifestado con sobredosis de este medicamento (6, 7).

Los efectos cardiotoxicos en esta paciente fueron ocasionados por la inhibición del citocromo P450 causada por el ketoconazol. Este efecto se vio magnificado con los esteroides, pues comparten con la terfenadina la misma vía metabólica (5).

Entre la lista de las drogas que producen inhibición del citocromo P450 se encuentra la cimetidina, la eritromicina y la toleandromicina (1, 2, 8).

En mayo de 1992 se habían presentado 80 reportes de reacciones cardiovasculares serias en las que estaba involucrada la terfenadina. La mayoría de éstas se presentó en pacientes a los que se les había suministrado una sobredosis del medicamento, y presentaban enfermedades cardíacas o hepáticas preexistentes o en quienes se produjo una interacción con un medicamento que inhibía la vía metabólica (9).

Dadas las características de esta interacción, deseamos alertar a los clínicos a fin de evitar el uso concomitante de terfenadina y eritromicina o ketoconazol hasta que no hayan estudios más concluyentes al respecto. Los médicos deben además considerar cuidadosamente el uso concomitante de terfenadina o el astemizol con drogas que prolonguen el intervalo QT, tales como la amiodaroma, la quinidina, la procainamida y la disopiramida (9).

Hasta el momento se han reportado diez muertes asociadas a la terfenadina y 9 muertes a astemizol, tres de estas últimas debidas a sobredosis intencional (10). Debe recordarse que el astemizol es otro antihistamínico no sedante que puede presentar reacciones miocárdicas similares

cuando se administra en sobredosis (3).

La F.D.A., en setiembre de 1992 alertó a los profesionales de la salud sobre otros riesgos y recomienda no exceder las dosis recomendadas de 60 mg dos veces al día de la terfenadina y del 10 mg para el astemizol (6).

## CONCLUSION

La terfenadina y el astemizol son dos antihistamínicos de gran utilidad en los pacientes que no pueden tolerar los efectos sedantes de los antihistamínicos convencionales: sin embargo estos medicamentos potencialmente pueden causar arritmias cardíacas letales cuando se toma una sobredosis o cuando se usan en forma conjunta con otros medicamentos que produzcan inhibición del citocromo P450 (2) o con aquellos otros que por sus características pueden precipitar la aparición de cardiotoxicidad.

Los pacientes con defectos de la conducción miocárdica o con enfermedad hepática preexistente así como aquellos que toman dosis altas de terfenadina tienen un riesgo elevado de presentar esta interacción. Para estos pacientes debe considerarse el uso de los antihistamínicos convencionales como la alternativa más prudente.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Hospital Formulary Service. *Drug Information* U.S.A. 1991:23-26.
2. United States of America. *Drug Information*. U.S.A. vol. 1. 1991:321.
3. Monahan B. P. Torsades de Pointes occurring in association with teefenadine. *JAMA*; 1991; 266: 2375. (Letter).
4. Casillas A. and Spector S. Nonsedative Antihistamines: An overview. *Drug Therapy*. 1992; 22 (8): 29-34. IDIS 300675.
5. Monahan. B. P.; Ferguson, C. L.; Killeavy,

- sociation with terfenadine use. *JAMA*. 1990;264: 2788-90.
6. Anónimo. FDA Medical Bulletin, U.S.A. Setiembre 1992; 22(2) 1-2.
  7. Snyderman D. Potential interaction between terfenadine and macrolide antibiotics. *Clinical Pharmacy*. 1992; 11 (8): 675. IDIS 299287.
  8. Cortese L. and Bojrnson D. The new macrolide antibiotics and terfenadine. *Annals of Pharmacotherapy*. 1992; 26(8): 1019. IDIS 299217.
  9. Hansten, P. and Horn H. Terfenadine drug Interactions. *Drug Interaction Newsletter*. Special Issue. 1992: 586-588.
  10. Werble, W. Janssen's Hismanal Labeling will get boxed warning for cardiac side effects; astemizole associated with nine deaths, 44 adverse events worldwide. *FD-C Reports*, 1992; 27:1-3.
  11. Anónimo. Safety of Terfenadine and Astemizole. *The Medical Letter*. 1992; 34 (863): 9-10. IDIS 291-623.