

Datos sobre seguridad de los antihistamínicos obtenidos de ensayos clínicos publicados

A. Rodríguez Paredes* y J. L. González**

* Alergólogo. ** Catedrático de Farmacología. Departamento de Biología Celular y Farmacología. Facultad de Medicina de Valladolid.

RESUMEN

Introducción: se pretende estudiar la seguridad de los antihistamínicos H_1 en relación al SNC, sus efectos adversos y valorar la validez de los ensayos clínicos para determinarlos y generalizar sus resultados.

Métodos y resultados: se han utilizado ensayos clínicos realizados entre 1990-1994, seleccionándose según criterios de calidad para obtener conclusiones fiables y extrapolables.

Hemos observado que los antihistamínicos de segunda generación tienen una incidencia de efectos adversos (32,5%) mucho menor que los clásicos (75,5%) y similar a la del placebo (27,3%), siendo su eficacia similar a la de los clásicos y superior a la del placebo.

Loratadina (28,4%) y *noberastina* (22,3%) son los antihistamínicos estudiados que presentan una menor incidencia de efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes son *sedación* (13,2%) y *fatiga* (4,9%). El *dolor de cabeza* (6,7%), frecuentemente descrito como efecto adverso, tiene una relación de causalidad dudosa con la toma de antihistamínicos.

Conclusiones: por lo tanto los antihistamínicos de 2.ª generación tienen una eficacia similar y menos efectos adversos que los antihistamínicos clásicos, siendo la *noberastina* y la *loratadina* los que presentan una menor incidencia de efectos adversos dentro de los estudiados.

Palabras clave: Antihistamínico. Efecto adverso. Ensayo clínico.

Allergol et Immunopathol 2000;28:272-7.

INTRODUCCIÓN

A la hora de manejar la gran cantidad de antihistamínicos existentes en el mercado, nos hemos encontrado con la dificultad de que no existen cifras publicadas reales en relación a la seguridad en el manejo de los mismos, tanto en relación a los distintos antihistamínicos individuales, como en cuanto a los diferentes grupos de antihistamínicos en su conjunto, apareciendo únicamente una serie de referencias vagas y generales, nada esclarecedoras, de los posibles efectos adversos, ya que no aportan una idea exacta sobre la incidencia de aparición de cada uno de los efectos adversos que se nos mencionan en relación a cada antihistamínico, no facilitándonos en absoluto la elección del más apropiado.

En este trabajo hemos pretendido seleccionar y analizar ensayos clínicos de calidad publicados entre los años 1990 y 1994 haciendo asequible al prescriptor sus resultados, evaluar la tolerancia de los antihistamínicos H_1 experimentados, y establecer la realidad de sus efectos adversos, aportando cifras al respecto. De igual forma hemos intentado valorar hasta qué punto tienen validez los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y en qué medida sus resultados son generalizables.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó como base de datos inicial los artículos del *Medline* incluidos entre los años 1990 y 1994, seleccionando artículos médicos que estudiaran la *tolerancia sobre el SNC* de los antihistamínicos H_1 clásicos o modernos y que fueran ensayos clínicos.

Se seleccionaron 210 artículos con los que se elaboró una base de datos propia y se verificó

nuevamente que cumplieran los requisitos requeridos.

Una vez hecha esta selección, se revisaron las publicaciones a las cuales pertenecían los ensayos clínicos escogidos y se realizó una nueva selección tomando como criterio de calidad el *índice de impacto* de cada una de ellas. De una forma arbitraria se estableció que el índice de impacto obtenido del *SCI Journal Citations Reports* de 1993 (1) fuera superior a 0,1.

Después de todo esto se obtuvieron 23 ensayos clínicos (2-25) de los cuales 11 eran ensayos clínicos generales (estudios de eficacia realizados sobre pacientes que padeciesen algún tipo de proceso alérgico, en los que se hubiese hecho un estudio de tolerancia o se hubiese valorado la aparición de efectos adversos) y 12 eran ensayos de tolerancia (realizados sobre individuos sanos).

La calidad de estos ensayos clínicos fue reevaluada mediante dos listas guías, una para valorar si el ensayo había sido correctamente realizado según unos criterios generales (*validez interna*) (26), utilizando como base la lista guía para evaluar ensayos clínicos publicados de *Sacristán, Soto, et al (1993)* (27) y otra posterior para determinar la representatividad y relevancia de los resultados de cada ensayo y la posibilidad de generalizarlos (*validez externa*) (26) para lo cual elaboramos una lista guía propia utilizando como base la lista guía de *Sacristán, Soto, et al (1993)* (27) y la de *Smith y Feldman (1993)* (28).

Primero se valoró la validez interna, siendo los ensayos considerados aptos a este respecto evaluados posteriormente en relación a su validez externa. En ambos casos se estableció un punto de corte en que la puntuación mínima para que un ensayo clínico fuera considerado apto fuera igual o mayor al valor de la mediana de las puntuaciones -1 desviación estándar (29).

Tras todo este proceso de selección nos quedamos con 17 ensayos clínicos de calidad, de los cuales nueve eran ensayos clínicos generales y ocho ensayos clínicos de tolerancia realizados sobre sujetos sanos.

A continuación se pasaron a evaluar distintos aspectos de los ensayos clínicos entre los que se incluyeron las características demográficas de la población estudiada, indicaciones con que se emplearon los antihistamínicos estudiados, principios activos experimentados, abandonos y efectos adversos relacionados con el tratamiento.

RESULTADOS

En relación a las características demográficas de los distintos ensayos clínicos tenemos que en

nueve ensayos clínicos generales intervinieron un total de 1.065 pacientes, lo que supone una media de 118,33 pacientes por ensayo. El número máximo de pacientes que participaron en un ensayo fue de 250, mientras que el número mínimo fue de solamente 15 individuos.

En los ocho ensayos clínicos realizados en sujetos sanos intervinieron un total de 116 personas, lo que supone una media de 14,5 por ensayo. El n.º máximo de personas que participaron en un ensayo fue de 24, mientras que el n.º mínimo fue de solamente 10 sujetos.

En cuanto a los *grupos de edades* a los que pertenecían los pacientes estudiados, tenemos que en los ensayos clínicos generales se realizó un ensayo con pacientes > 18 años, cinco ensayos con pacientes entre 18-65 años, uno con pacientes > 5 años y dos con niños (6-12 y 10-12 años respectivamente). En los ensayos clínicos realizados con sujetos sanos se realizaron siete ensayos con pacientes entre 20-50 años y uno con pacientes > 65 años.

Al revisar la *distribución de los pacientes por sexos*, se observó que en los ensayos clínicos generales participaron 359 hombres (45,44%) y 431 mujeres (54,56%). En algunos de los ensayos no se mencionaba el número de hombres y de mujeres participantes. En los ensayos de tolerancia, por otro lado, participaron 87 hombres (75%) y 29 mujeres (25%).

Al valorar los *efectos adversos* producidos por los antihistamínicos clásicos y los modernos nos encontramos que tuvimos que utilizar los datos proporcionados por los ensayos clínicos generales ya que los ensayos clínicos realizados sobre sujetos sanos no especificaban ninguna cifra al respecto.

En concreto tenemos que un 75,58% de los pacientes que toman algún tipo de antihistamínico clásico sufren algún efecto adverso, mientras que esto ocurre solamente en un 32,53% de los pacientes que toman un antihistamínico moderno y en un 27,27% de los que toman un placebo. Algo similar ocurre al valorar los abandonos producidos durante el estudio debido a la aparición de efectos adversos, de tal forma que no finalizaron el estudio el 7,84% de los pacientes que tomaron un antihistamínico clásico, mientras que esto ocurre en un 1,04% con los antihistamínicos modernos y en un 2,61% en el caso del placebo.

La frecuencia de aparición de los distintos efectos adversos varía de unos antihistamínicos a otros (Fig. 1). La frecuencia de aparición de efectos adversos es en algunos casos muy alta porque un mismo sujeto puede referir varios efectos adversos distintos en relación a un mismo fármaco.

A lo largo de este trabajo hemos podido llegar a determinar los principales efectos adversos relacionados

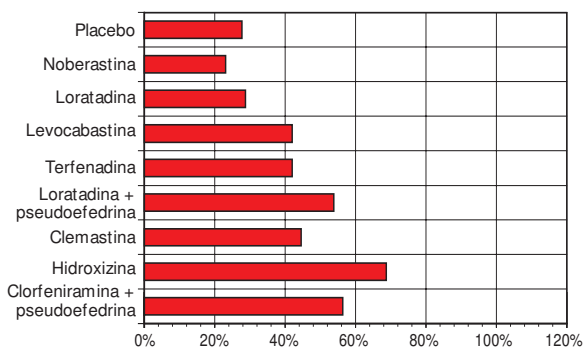


Figura 1.—Representación gráfica de la frecuencia aparición de efectos adversos en relación a la toma de los antihistamínicos estudiados.

con los distintos antihistamínicos estudiados, reseñando a su vez su frecuencia de aparición (tabla I).

Estos datos se pueden valorar de una forma más global agrupando los resultados de los antihistamínicos clásicos, modernos y del placebo tal y como se puede observar en la tabla I y en la figura 2.

Englobando los efectos adversos de todos los antihistamínicos tenemos que los efectos adversos más frecuentes son la *sedación* (13,23%), seguida por el *dolor de cabeza* (6,69%), *fatiga* (4,94%) y la *sequedad de boca* (4,8%) principalmente (Fig. 3).

Si estudiamos los abandonos debidos al fracaso del tratamiento (falta de eficacia) en los ensayos clínicos generales, comprobamos que se producen en un 3,92% de los pacientes que tomaban un antihistamínico clásico, y en un 3,98% de los que tomaban uno moderno. Abandonaron el estudio debido a la intensidad de los síntomas el 18,26% de los pacientes que tomaron un placebo.

En los ensayos de tolerancia únicamente se produjo un abandono, que fue debido a la aparición

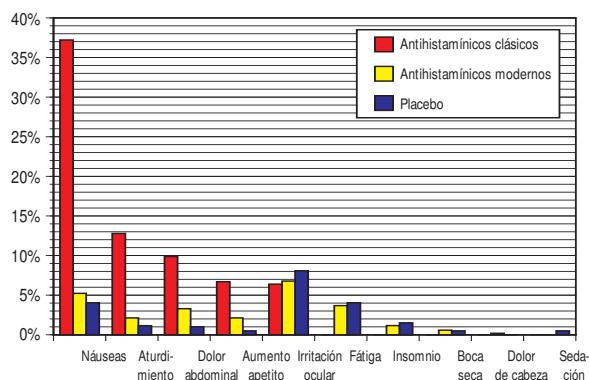


Figura 2.—Representación gráfica conjunta de los efectos adversos de los antihistamínicos clásicos, modernos y del placebo.

Tabla I

Efectos adversos más frecuentes en cada uno de los antihistamínicos estudiados

Antihistamínicos modernos

Loratadina	<i>Sedación</i> (14,7%); <i>Sequedad de boca</i> (1,96%); <i>Dolor de cabeza</i> (0,98%); <i>Aturdimiento</i> (0,98%).
Noberastina	<i>Dolor de cabeza</i> (10,64%); <i>Somnolencia</i> (3,72%); <i>Aumento del apetito</i> (3,19%); <i>Sequedad de boca</i> (2,13%); <i>Dolor abdominal</i> (1,59%); <i>Fatiga</i> (1,06%).
Levocabastina	<i>Irritación ocular</i> (9,57%); <i>Fatiga</i> (6,38%); <i>Dolor de cabeza</i> (3,19%).
Terfenadina	<i>Irritación ocular</i> (*) (15,38%); <i>Fatiga</i> (7,69%).
Loratadina + Pseudoefedrina	<i>Dolor de cabeza</i> (16,42%); <i>Insomnio</i> (**) (16,42%); <i>Sedación</i> (7,46%); <i>Boca seca</i> (7,46%); <i>Fatiga</i> (5,97%).

Antihistamínicos clásicos

Clemastina	<i>Sedación</i> (44,44%)
Hidroxizina	<i>Sedación</i> (48,53%); <i>Boca seca</i> (13,23%).
Clorfeniramina + Pseudoefedrina	<i>Fatiga</i> (25,37%); <i>Sedación</i> (22,39%); <i>Boca seca</i> (19,40%); <i>Insomnio</i> (**) (17,91%); <i>Dolor de cabeza</i> (16,42%).
Clorfeniramina	<i>Sedación</i> (No constan cifras).
Placebo	<i>Dolor de cabeza</i> (8,08%); <i>Sedación</i> (4,04%); <i>Irritación ocular</i> (*) (4,04%); <i>Boca seca</i> (1,51%); <i>Aumento del apetito</i> (1,51%); <i>Fatiga</i> (1,01%); <i>Náuseas</i> (0,5%); <i>Insomnio</i> (0,5%); <i>Dolor abdominal</i> (0,5%).

La frecuencia de cada efecto adverso en % se indica entre paréntesis.

(*) La *irritación ocular* en estos casos parece deberse a la presencia de *cloruro de benzalconio*.

(**) La aparición de *insomnio* en estos casos parece estar en relación a la presencia de *pseudoefedrina* asociada al antihistamínico.

de efectos adversos en un paciente que tomó *hidroxizina*, lo que supuso un 0,86% de abandonos entre los pacientes que participaron en este tipo de ensayos clínicos.

DISCUSIÓN

El bajo número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos condiciona su sensibilidad para la detección de reacciones adversas poco frecuentes de los distintos principios activos. Está determinado que para detectar una reacción adversa a un medicamento con una incidencia de uno de cada 100, son necesarios 300 pacientes para detectar un caso (30). Así pues, como se desprende de los resultados

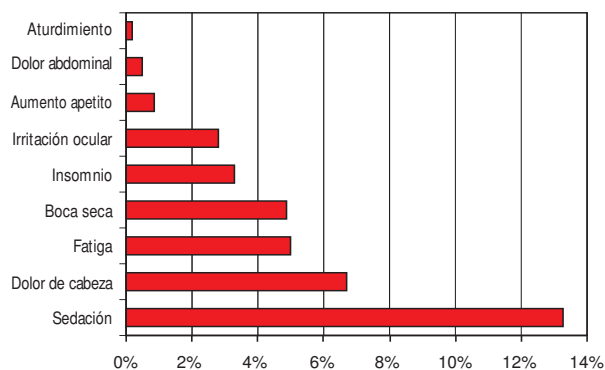


Figura 3.—Representación gráfica de los efectos adversos más frecuentes de todos los antihistamínicos globalmente.

obtenidos, el volumen de pacientes manejados en los ensayos clínicos es, sobre todo en los ensayos de tolerancia propiamente dichos, escaso para detectar aquellos efectos adversos que aparecen con una menor frecuencia y que son por lo tanto más difíciles de determinar.

La utilización del meta-análisis podría ser una solución al problema metodológico que supone el bajo número de pacientes en cada ensayo, aunque por otra parte se nos presenta la dificultad de una interpretación conjunta y homogénea de los distintos ensayos dada la heterogeneidad en los métodos utilizados y en la interpretación de los resultados de cada uno de ellos.

La mayoría de los ensayos clínicos revisados se realizan sobre pacientes de edad media, mientras que el número de estudios realizados sobre ancianos y sobre niños mayores de cinco años es muy escaso, y nulo en el caso de niños menores de esa edad, siendo por ese motivo reducidos los datos disponibles en relación a estos grupos de edad sobre todo en el caso de los ensayos clínicos de tolerancia.

En cuanto a la distribución de los pacientes por sexos, se puede observar que en el caso de los ensayos clínicos generales es similar la relación existente entre el número de mujeres (54,56%) y de hombres (45,44%) aunque es algo mayor la proporción de mujeres; sin embargo, en los ensayos clínicos de tolerancia esto es totalmente distinto ya que en estos ensayos hay un predominio muy grande de hombres (75%) sobre las mujeres (25%), seguramente debido a que se pretende evitar el riesgo de realizar un estudio de un principio activo nuevo, poco estudiado, sobre mujeres en edad fértil que podrían quedarse embarazadas durante el ensayo en caso de no utilizar las medidas contraceptivas adecuadas, con el riesgo consiguiente de exponer al feto al fármaco en cuestión.

Tabla II

Tabla resumen comparativa de los efectos adversos de los antihistamínicos clásicos modernos y del placebo

Efectos adversos	Antihistamínicos clásicos	Antihistamínicos modernos	Placebo
Sedación	37,21% (1. ^º)	5,23% (2. ^º)	4,04% (2. ^º)
Boca seca	12,79% (2. ^º)	2,13% (5. ^º)	1,51% (4. ^º)
Fatiga	9,88% (3. ^º)	3,29% (4. ^º)	1,01% (6. ^º)
Insomnio (*)	6,70% (4. ^º)	2,13% (5. ^º)	0,50% (7. ^º)
Dolor de cabeza	6,39% (5. ^º)	6,78% (1. ^º)	8,08% (1. ^º)
Irritación ocular (**)		3,68% (3. ^º)	4,04% (2. ^º)
Aumento del apetito		1,16% (7. ^º)	1,51% (4. ^º)
Dolor abdominal		0,58% (8. ^º)	0,50% (7. ^º)
Aturdimiento		0,19% (9. ^º)	
Náuseas			0,50% (7. ^º)

La frecuencia se indica en %. Entre paréntesis se indica el n.º de orden de cada efecto adverso de forma decreciente.

(*) En algunos de los casos el *insomnio* se debe a la presencia de *pseudo-efedrina*.

(**) La *irritación ocular* se debe en algunos de los casos a la presencia de *cloruro de benzalconio*.

En definitiva, tenemos que los ensayos clínicos presentan una serie de limitaciones a la hora de tener en cuenta los resultados que presentan como representativos de la población general, ya que utilizan un volumen escaso de pacientes y prestan poca atención a niños, ancianos y a las mujeres, que tienden a ser discriminados de este tipo de estudios, presentando los ensayos un sesgo importante en este sentido.

Al valorar los datos disponibles en relación a los efectos adversos producidos por los antihistamínicos clásicos y los modernos, observamos que los pacientes que tomaron algún tipo de antihistamínico clásico sufrieron una mayor incidencia de efectos adversos y un mayor número de abandonos por la intensidad de los mismos que en los casos de aquellos que tomaron un antihistamínico moderno o un placebo, siendo la diferencia muy apreciable.

De entre aquellos antihistamínicos ensayados, el que produjo una mayor incidencia de efectos adversos fue la *hidroxizina*, mientras los que lo hicieron en un menor grado fueron la *loratadina* y la *nobestina* que presentaron unos niveles similares a los del placebo.

Estudiando reacciones adversas concretas tenemos que fundamentalmente la *sedación*, la *sequedad de boca* y la *fatiga*, presentan niveles muy superiores en los antihistamínicos modernos, siendo las cifras de estos últimos similares a las obtenidas por el placebo en relación a la frecuencia e intensidad de los efectos adversos.

El *dolor de cabeza* es el efecto adverso más

frecuente tanto en los antihistamínicos modernos como en el placebo, presentando tanto en estos como en los antihistamínicos clásicos una frecuencia de aparición de entorno al 6-8%, lo que nos hace pensar que los principios activos no van a ser responsables de la aparición este efecto adverso. Así pues, no parece que exista relación de causalidad directa entre la toma de un antihistamínico y la aparición de dolor de cabeza.

Algunos otros de los efectos adversos que aparecen en el estudio tampoco parecen estar en relación en todos los casos con el uso de antihistamínicos. El *insomnio* parece estar más bien en relación con la *pseudoefedrina* que asocian algunos antihistamínicos, mientras que la *irritación ocular* se debe en algunos casos a la presencia de *cloruro de benzalconio* (se usó en algunos ensayos formando parte de un placebo tópico, utilizándose para el enmascaramiento mediante doble simulación al administrarse la *terfenadina*).

De forma global se puede observar que los efectos adversos más frecuentes en relación a la toma de cualquier tipo de antihistamínico son la *sedación*, seguida por el *dolor de cabeza* (de relación dudosa como ya hemos dicho), *fatiga* y la *sequedad de boca*.

Al valorar la falta de eficacia de un antihistamínico en relación al número de abandonos producidos en un ensayo por el fracaso del tratamiento, tenemos que la proporción de abandonos es prácticamente idéntica entre antihistamínicos clásicos y los modernos, siendo ésta muy superior entre aquellos pacientes que fueron tratados con un placebo. Esto nos hace pensar que la eficacia de los antihistamínicos clásicos y modernos es similar y claramente superior a la de un placebo.

Llama la atención en relación al placebo el hecho de que el 27,27% de los pacientes que tomaron el placebo como tratamiento refirieron haber sufrido algún efecto adverso, mientras que por otro lado tenemos que entre estos sujetos únicamente abandonaron el estudio el 18,26% debido a falta de eficacia del mismo, mientras que el 81,74% restante consideraron que no se encontraron lo suficientemente mal como para retirarse del ensayo.

Valorando todos estos resultados en su totalidad consideramos que los antihistamínicos modernos son claramente superiores a los antihistamínicos clásicos, presentando muchas más ventajas que inconvenientes y siendo por lo tanto más recomendable su utilización. Dos antihistamínicos modernos, la *loratadina* y la *noberastina*, son los que presentan una menor incidencia de aparición de efectos adversos fundamentalmente sobre el SNC.

SUMMARY

Background: we studied H₁ antihistaminic safety, with respect to CNS, and clinical trial validity to determine its adverse effects and generalise the results.

Methods and results: we employed clinical trials published between 1990-94, selecting them according to several quality criterion to obtain reliable and extrapolable conclusions.

Patients that use modern antihistaminics have less adverse effects (32.5%), than those patients that use classics ones (78.6%) and similar to placebo (27.7%).

Loratadine (28.4%) and noberastine (22.3%) are the antihistaminics with less adverse effects. Sedation (13.2%) and fatigue (4.9%) are the adverse effects more frequently produced by antihistaminics.

Headache (6.7%) that is a frequent adverse effect, has a doubtful causality relationship with the use of antihistaminic.

Conclusions: second generation antihistaminics have less adverse effects and similar efficacy than classics ones. Noberastine and loratadine are the antihistaminics with less adverse effects in this study.

Key words: Antihistaminic. Adverse effect. Clinical trial.

Correspondencia:

Dr. Ángel Rodríguez Paredes
C/ Meléndez Valdés, 22, 5.º A
28015 Madrid
E-mail: angelrop@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Science Citation Index: Journal Citation Reports. Los Angeles (California): Institute for Scientific Information; 1993.
2. Brookhuis KA, De Vries G, De Waard D. Acute and subchronic effects of the H₁-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. Br J Clin Pharmacol 1993;36:67-70.
3. Burns M, Shanaman JE, Shellenberger CH. A laboratory study of patients with chronic allergic rhinitis: Antihistamine effects on skilled performance. J Allergy Clin Immunol 1994;93:716-24.
4. Davies BH, Mullins J. Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Allergy 1993;48:519-24.
5. Frolund L. Efficacy of an oral antihistamine, loratadine, as compared with a nasal steroid spray, beclomethasone dipropionate, in seasonal allergic rhinitis. Clin Otolaryngol 1991;16: 527-31.

6. Goetz DW, Jacobson JM, Apaliski SJ, Repperger DW, Martin ME. Objective antihistamine side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine. *Ann Allergy* 1991;67(4):448-54.
7. Harcup JW, Hawkes G, Saul PA. The efficacy and sedative profile of astemizole and cetirizine in the treatment of grass pollen hayfever in general practice. *Br J Clin Pract* 1993;47(3):131-5.
8. Irlander K, Ödkvist LM, Ohlander B. Treatment of hay fever with loratadine - a new non-sedating antihistamine. *Allergy* 1990;45:86-91.
9. Knight A, Drouin MA, Yang WH, Alexander M, Del Carpio J, Arnott WS. Clinical evaluation of the efficacy and safety of noberastine, a new H₁ antagonist, in seasonal allergic rhinitis: A placebo-controlled, dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:926-34.
10. Manning C, Scandale L, Manning EJ, Gengo FM. Central Nervous System effects of meclizine and dimenhydrinate: Evidence of acute tolerance to antihistamines. *J Clin Pharmacol* 1992;32:996-1002.
11. Mattila MJ, Aranko K, Kuitunen T. Diazepam effects on the performance of healthy subjects are not enhanced by treatment with the antihistamine ebastine. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:272-7.
12. Mattila MJ, Kuitunen T, Plétan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of the antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:179-84.
13. Monroe EW, Bernstein DI, Fox RW, Grabiec SV, Honsinger RW, Kalivas JT, et al. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Arzneim Forsch* 1992;42(9):1119-21.
14. Murri L, Massetani R, Krause M, Dragonetti C, Iudice A. Evaluation of antihistamine-related daytime sleepiness. *Allergy* 1992;47:532-4.
15. Patat A, Gram LF, Dubruc C, Brohier S, Cabanis MJ, Rosenzweig P. Effects of mizolastine, a new antihistamine, on psychomotor performance and memory in elderly subjects. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(2):101-8.
16. Philpot EE, Brooker AE. Effects of sedating and nonsedating antihistamines on flying performance. *Mil Med* 1993;158(10):654-60.
17. Prevost M, Turenne Y, Moote DW, Mazza J, Clermont A, Petit Clerc C, et al. Comparative study of SCH 434 and CTM-D in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1994;16(1):50-6.
18. Rice VJ, Snyder HL. The effects of Benadryl and Hismanal on mood, physiological measures, antihistamine detection, and subjective symptoms. *Aviat Space Environ Med* 1993;64(8):717-25.
19. Rice VJ, Snyder HL. The effects of Benadryl and Hismanal on psychomotor performance and perceived performance. *Aviat Space Environ Med* 1993;64(8):726-34.
20. Rosenzweig P, Thebault JJ, Caplain H, Dubruc C, Bianchetti G, Fuseau E, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of mizolastine (SL 85.0324), a new non-sedative H₁ antihistamine. *Ann Allergy* 1992;69(2):135-9.
21. Schilling JC, Adamus WS, Kuthan H. Antihistaminic activity and side effect profile of epinastine and terfenadine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990;28(12):493-7.
22. Simons FER, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Benefit/risk ratio of the antihistamines (H₁-receptor antagonists) terfenadine and chlorpheniramine in children. *J Pediatr* 1994;124:979-83.
23. Tharion WJ, McMenemy DJ, Rauch TM. Antihistamine effects on the Central Nervous System, cognitive performance and subjective states. *Neuropsychobiology* 1994;29:97-104.
24. Vuurman EFPM, Van Veggel LMA, Uiterwijk MMC, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71(2):121-6.
25. Zetterström O, Ekström T, Granström S, Matsols H, Osterman OK, Rosenhall L, et al. A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1993;48:530-4.
26. Bakke OM, Carné Cladellas X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Doyma; 1994. p. 88-9.
27. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin* 1993;100:780-7.
28. Smith MBH, Feldman W. Over-the counter cold medications. *JAMA* 1993;269:2258-63.
29. Matthews DE, Farewell VT. Estadística médica, 2.^a ed. Barcelona: Salvat; 1990. p. 110-9.
30. Flórez J. Farmacología humana, 2.^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1992. p. 173.