

Antihistamínicos H₁

Revisión

En este artículo se revisan los antagonistas del receptor H₁, uno de los grupos farmacológicos más utilizados en el mundo. Lo componen sustancias diversas, todas ellas con alguna similitud estructural con la histamina.

La autora describe sus características farmacocinéticas, aportaciones terapéuticas, efectos adversos y otros rasgos significativos.

JUANA BENEDÍ

Doctora en Farmacia. Profesora Titular de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

La histamina es una amina primaria derivada del imidazol, que se encuentra ampliamente distribuida en las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio, así como en la piel. La mayor fuente de histamina en el cuerpo humano son los mastocitos titulares (su nombre actual deriva de la palabra griega *histos*, que significa tejido). Ésta se almacena en forma inactiva dentro de los gránulos basófilos de los mastocitos tisulares y leucocitos circulantes. En respuesta a ciertos estímulos, tales como un daño epitelial producido por toxinas, estas células liberan histamina, que inmediatamente produce la dilatación de los vasos sanguíneos y provoca edema por extravasación de líquidos y proteínas plasmáticas. Es evidente, por tanto, el papel de la histamina en la respuesta inmunitaria y en la inflamación.

Investigación y evolución

Desde que se descubrieron los primeros antihistamínicos (pirilamina y difenhidramina) en las décadas de 1930 y 1940, se han desarrollado centenares de moléculas con propiedades antihistamínicas y su utilización clínica se ha

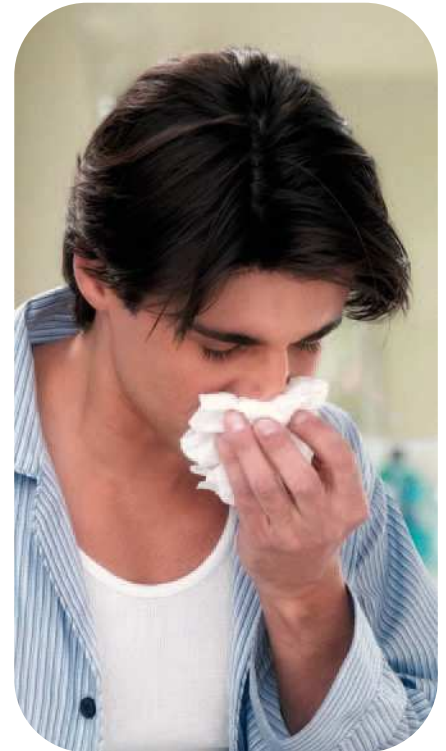
incrementado ininterrumpidamente en los últimos años. La introducción en terapéutica de los agentes llamados de segunda generación ha supuesto un avance, al presentar éstos una eficacia similar con una menor incidencia de sedación, respecto a los agentes clásicos.

Receptores histamínicos

La histamina es un mediador químico responsable de gran variedad de respuestas fisiológicas y patológicas en diferentes tejidos y células, entre los que se incluyen reacciones alérgicas, inflamación, secreción ácida gástrica y, probablemente, neurotransmisión central y periférica.

Se han identificado tres tipos de receptores para la histamina (H₁, H₂, H₃). Los tipos H₁ y H₂ son los responsables, fundamentalmente, de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas, mientras que el H₃ tiene un papel esencialmente modulador de la liberación de histamina.

La estimulación de los receptores H₁ produce contracción en la musculatura lisa de las vías respiratorias y tracto gastrointestinal, causando además, prurito, dolor y estornudos, a tra-



vés de la estimulación sensitiva nerviosa. También produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipotensión y formación de edema.

Los receptores H₂ se hallan principalmente en la mucosa gástrica, el útero y el cerebro. Estimulan la secreción de ácido clorhídrico y pepsina. También producen relajación.

Los receptores H₃ se encuentran en pequeña proporción en los tejidos periféricos, aunque se ha podido detectar su presencia en pulmón, estómago, intestino y páncreas. La activación de los receptores H₃ presinápticos se ha asociado con una reducción en la liberación de neurotransmisores, incluyendo la propia histamina, norepinefrina, serotonina y acetilcolina, desde las terminaciones nerviosas.

Antihistamínicos H₁

Los antagonistas del receptor H₁ son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en el mundo. Se trata de un amplio grupo compuesto por sustancias que presentan algún parecido estructural con la histamina. La clasificación tradicional según la estructura química en alquilaminas, etanolaminas, etilendiaminas, fenotiazinas y piperazinas no resulta útil para la práctica clínica. Como los efectos ligados al receptor H₁ son cualitativamente similares, actualmente se prefiere clasificarlos por

sus propiedades farmacológicas con importancia clínica, como es la presencia o ausencia de efectos sedantes, anticolinérgicos o antiserotonérgicos, su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica o para inhibir la degranulación mastocitaria, efectos adicionales no relacionados con el bloqueo de los receptores H₁. Esto ha permitido diferenciar entre los llamados «antihistamínicos clásicos» y los «antihistamínicos no sedantes o de segunda generación», denominaciones que hacen clara referencia a sus propiedades farmacológicas (tabla I).

Tabla I.
Principales antihistamínicos H₁ (AH₁)

Grupo químico	AH ₁ clásicos	AH ₁ segunda generación
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Carbinoxamina Clemastina	
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelenamina Oxatomida Antazolina	
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Dexclorfeniramina Dimetindeno, doxilamina Triprolidina	
Piperazinas	Clorciclizina, hidroxizina, meclozina, flunarizina	Cetirizina
Fenotiazinas	Dimetotiazina, prometazina, tietilperazina, trimeprazina	Mequitazina
Piperidinas	Ciproheptadina, ketotifeno	Azatidina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina
Varios	Cinarizina, fenindamina, pizotifeno	Azelastina, levocabastina, mizolastina

DETALLES DE INTERÉS

- La acción terapéutica de los antihistamínicos es meramente paliativa. No influyen en la reacción antígeno-anticuerpo, sino que se limitan a bloquear la respuesta fisiológica a la histamina liberada.
- En la rinitis alérgica los antihistamínicos H₁ se utilizan como agentes únicos en los casos leves o intermitentes y combinados con corticoides tópicos en los casos graves.
- En ocasiones, a criterio del pediatra, los antihistamínicos H₁ se utilizan por su efecto sedante sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, en niños pequeños a la hora de acostarse).
- Algunos antagonistas H₁ de primera generación tienen actividad significativa en la prevención del vértigo, aunque son menos efectivos cuando el episodio está ya presente.

www.doymafarma.com

Material complementario para suscriptores
FICHAS DE EDUCACIÓN SANITARIA

2 Fichas descargables:

- Causas de las alergias nasales
- Control de los alérgenos en el hogar

Personalizables con el logotipo de su farmacia para entregar como cortesía a sus clientes

Antihistamínicos H₁ clásicos y de segunda generación

Los antihistamínicos H₁ de primera generación o clásicos contienen anillos aromáticos y sustituyentes aquil, que los hacen compuestos lipofílicos, por lo que pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y presentan un efecto sedante. Además, existe una cierta relación entre el efecto depresor del sistema nervioso central y el componente de bloqueo colinérgico que la mayoría de estos fármacos presenta. Las acciones antieméticas y anticinetósicas de mu-

chos de ellos (fenotiazinas, difenhidramina, dimenhidrinato) se deben en gran parte a sus propiedades sedantes y anticolinérgicas.

Los antihistamínicos H₁ de segunda generación son más selectivos por los receptores H₁ periféricos y no atraviesan la barrera hematoencefálica, porque se han añadido o suprimido radicales en la estructura molecular que hacen a estos compuestos menos lipofílicos. Esto se traduce en que tienen un perfil de efectos adversos diferente y en que producen menos sedación y menos efectos anticolinérgicos.

Los antihistamínicos H₁ inhiben de forma competitiva las acciones deriva-

das de la interacción de la histamina con uno de sus subtipos de receptores, el receptor H₁, y por ello evitan efectos como la vasodilatación, los estornudos y el prurito sin afectar a los efectos mediados por receptores H₂ o H₃.

La eficacia de los antihistamínicos en la inflamación de tipo alérgico se piensa que se debe exclusivamente a la supresión de los efectos de la histamina liberada, sin actuar *per se* sobre la reacción inflamatoria. Sin embargo, se ha sugerido que los antihistamínicos de segunda generación podrían ejercer también efectos relacionados con la inhibición de la actividad antiinflamatoria.

Características farmacocinéticas

Casi todos los antihistamínicos H₁ de primera generación se absorben bien por vía oral, alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 2 o 3 horas y los efectos suelen durar de 4 a 6 horas; sin embargo, algunos de los fármacos tienen una acción más duradera. Son metabolizados principalmente por el sistema microsomal del hígado; algunos se transforman en compuestos activos y se distribuyen por todo el organismo, incluido el sistema nervioso central. La acción terapéutica es casi la misma, y si existe alguna ligera diferencia puede ser solventada ajustando la dosis. Donde sí radica la diferencia es en el tipo e intensidad de los efectos secundarios característicos del grupo.

Aunque existen diferencias entre los antihistamínicos de segunda generación relacionadas con su vida media, distribución y metabolismo, en general, atraviesan en pequeña proporción la barrera hematoencefálica, se metabolizan en compuestos activos y su acción dura de 12 a 14 horas, por lo que se administran en una sola toma diaria (tabla II). Así, se consigue eliminar la acción sedante y anticolinérgica del grupo anterior.

Todos ellos se eliminan por la orina y son inductores de las enzimas microsomales hepáticas; pueden inducir su propio metabolismo y el de los fármacos que se administran conjuntamente con ellos.

Tabla II.
Características farmacocinéticas de los antihistamínicos H₁

	t _{max} (h)	Duración acción (h)	t _{1/2} (h)	V _d (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Metabolito activo
Difenhidramina	2-4	3-6	3-5	3-7	85-98	
Dimenhidrinato	2	4-6	5-10			
Clorfeniramina	2-3	4-6	13-20	3-10	69-72	
Tripolidina	1-3	4-6	3-6	9	90	Activastina
Prometazina		2-3	4-6	7-10	13	
Cetirizina	1	12-24	7-10	0,5	88	
Ebastina	2-3	12-24	13-15			Carebastina
Loratidina	1-2	24	8-15	120	97	Desloratadina
Terfenadina	1-2	12-24	16-20	3	98	Fexofenadina
Fexofenadina	2-3	12	15-18	6	60-70	

Antihistamínicos H₁ clásicos

Etanolaminas. Tienden a producir intensa sedación y poseen bastante actividad anticolinérgica; presentan, en cambio, baja incidencia de problemas gastrointestinales. Como promedio, la mitad de los pacientes que reciben las dosis habituales de estos fármacos presenta somnolencia. Dentro de este grupo, la *difenhidramina* actualmente sólo está disponible en España en algunas asociaciones anticatarrales y como hipnótico. Su derivado, *dimenhidrinato*, se emplea como anticinetótico. Además de en comprimidos administrados media hora antes del viaje, también se encuentra comercializado en forma de chicles, que deben masticarse durante 5-10 minutos, sin tragarse. Para la prevención de la cinetosis, este fármaco debe tomarse de 1-3 horas antes de viajar. En algunos preparados, el dimenhidrinato va asociado a cafeína, con el fin de contrarrestar la somnolencia que produce. Existen estudios publicados que demuestran la eficacia del dimehidrinato en el tratamiento del vértigo y en la profilaxis de la emesis en el postoperatorio.

Etilendiaminas. Suelen provocar algo menos de sedación, en especial la *oxatomida*; sin embargo, manifiestan una mayor incidencia de molestias gástricas. La oxatomida, aunque se comercializa como inhibidor de la degranulación de mastocitos, tiene efectos antiserotonínicos y anticolinérgicos.

Alquilaminas. Menos sedantes, como la *clorfeniramina* y la *tripolidina*, son los compuestos idóneos para utilizar en horas de vigilia; sin embargo, una proporción notable de pacientes presenta somnolencia. Los efectos adversos, que incluyen la estimulación central, son más ordinarios en este grupo que en los demás. La clorfeniramina y su isómero, la dextroclorfeniramina, se emplean en multitud de compuestos anticatarrales de libre dispensación, generalmente en asociación con vasoconstrictores, expectorantes y analgésicos. En España existen comercializadas varias formas de estos últimos compuestos de administración oral (tabletas, *repetabs* o comprimidos de acción retardada y jarabe). La dextroclorfeniramina es el único antihistamínico disponible para uso parenteral.

Piperazinas. En este grupo de antihistamínicos H₁ de primera generación, el miembro más antiguo, la *clorciclizina*, tiene una acción más duradera que el grupo anterior y origina una incidencia comparativamente menor de somnolencia. La *hidroxicina* es un compuesto de larga acción con una vida media de eliminación de 14-20 horas; se concentra en la piel rápidamente, por lo que se utiliza a menudo en el tratamiento de alergias cutáneas. Su notable actividad depresora del sistema nervioso central puede contribuir a su extraordinaria acción antipruriginosa. La *flunarizina*, estructuralmente distinta de la hidroxicina, se ha empleado sobre todo por su actividad anticinetótica en el tratamiento de los vómitos y mareos. Es un fármaco que actúa bloqueando los canales de calcio que se encuentran en los vasos sanguíneos. Impide la contracción de la musculatura de los vasos,

produciendo vasodilatación. Está indicada en la profilaxis de la migraña, en pacientes con ataques severos y frecuentes que no responden adecuadamente a otros tratamientos, y/o en los cuales éstos causen efectos secundarios incapacitantes. También se utiliza en el tratamiento sintomático del vértigo vestibular debido a alteraciones funcionales diagnosticadas del sistema vestibular.

Fenotiazinas. Casi todos los compuestos correspondientes a este grupo son antagonistas de receptores H₁ y también poseen notable actividad anticolinérgica. La *prometazina*, que genera evidentes efectos sedantes, y sus congéneres se utilizan más bien por sus acciones antieméticas. La *mequitazina* es un derivado fenotiazínico de larga acción, que tiene mayor afinidad por los receptores H₁ periféricos que por los centrales. Carece de acción sedante a dosis bajas pero puede tenerla a dosis más altas; sus efectos adversos son superponibles a los de las fenotiazinas clásicas.

Piperidinas. En este grupo de antihistamínicos H₁ de primera generación, la *ciproheptadina* tiene la peculiaridad de que posee actividad antihistamínica y antiserotonínica. Debido a esta última acción, produce un incremento del apetito. Este efecto indeseable ha provocado que se utilice a menudo en reconstituyentes y preparados para el tratamiento de hiporexias (disminución del apetito).

El *ketotifeno* es un derivado piperazínico antiasmático no broncodilatador, que inhibe la liberación de la histamina y de otras sustancias endógenas, mediadores inflamatorios. Por otra parte, también demuestra un bloqueo potente y sostenido de los receptores H₁, actividad que puede ser claramente diferenciada de sus propiedades antianafilácticas y, por consiguiente, también se puede administrar en lugar de los antagonistas clásicos de los receptores H₁ de la histamina. El ketotifeno no alivia los ataques agudos de asma. Está indicado en la profilaxis a largo plazo del asma bronquial en todas sus formas clínicas y de la bronquitis alérgica, además de como profilaxis y tratamiento de alergias multisistema, rinitis alérgica y reacciones cutáneas alérgicas. Comparte también con otros antihistamínicos las acciones sedante y estimulante del apetito.

La *azatidina* es un derivado relacionado estructuralmente con ciproheptadina. A bajas concentraciones, es capaz de bloquear la unión de la histamina a su receptor, lo que da lugar a una disminución de la permeabilidad vascular, reducción del prurito y relajación del músculo liso bronquial e intestinal. Además, tiene otras acciones que pueden contribuir a sus efectos antialérgicos. Impide la liberación de mediadores de los mastocitos, al interferir con el metabolismo del calcio.

En general, las piperidinas poseen una duración de acción algo más prolongada que los grupos anteriores. La dosificación necesaria para poder obtener un resultado satisfactorio es menor que en otros grupos, por lo que también disminuyen los efectos secundarios.

Antihistamínicos H₁ de segunda generación

Según su estructura química, podemos diferenciar dos grupos: *piperazinas* y *piperidinas*.

Dentro de las piperazinas de segunda generación, *cetirizina* es un fármaco de esta clase. Es el metabolito ácido de hidroxina. Igual que este fármaco, se concentra en la piel rápidamente y se considera el antihistamínico más eficaz en la supresión de la respuesta cutánea a histamina. Además de su acción bloqueadora H₁, inhibe la liberación de histamina durante la respuesta de hipersensibilidad. Posee mínimos efectos anticolinérgicos. Apenas penetra en el encéfalo, pero origina una incidencia un poco mayor de somnolencia que los demás antagonistas de receptores H₁ de segunda generación. Tiene un comienzo de acción de una hora y un efecto máximo de 4 a 8 horas. La cetirizina no sufre metabolización hepática apreciable, por lo que carece de las interacciones medicamentosas de otros compuestos. Se le han atribuido efectos antiinflamatorios y antiasmáticos, porque puede retrasar o prevenir el asma en lactantes con dermatitis atópica que están sensibilizados al polen o a los ácaros del polvo.

Pertenecientes al grupo de las *piperidinas* existen varios antihistamínicos de segunda generación:

Loratadina. Tiene una estructura semejante a la de la azatidina, pero con una menor capacidad de distribución en el sistema nervioso central. Es un profármaco que se metaboliza mediante el citocromo P dando lugar a un metabolito activo descarboetoxiloratadina. Es un antialérgico casi desprovisto de efectos anticolinérgicos y sedantes.

Desloratadina es el metabolito activo de loratadina. Es el nuevo medicamento comercializado en España para el tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica. Loratadina y desloratadina tienen un comienzo de acción rápido (aproximadamente una hora), por esta razón resultan muy útiles en casos agudos. Su acción se prolonga en el tiempo durante 12-24 horas.

Terfenadina es el más representativo de los antihistamínicos no sedantes, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica por su estructura fenilbutanol y, por tanto, su efecto sedante es casi nulo. Al tener una acción rápida, se utiliza en casos agudos. Tiene una vida media de 16 a 24 horas y es un profármaco que actúa a través de su metabolito fexofenadina tras un metabolismo de primer paso hepático. El uso de la terfenadina se ha asociado, aunque con baja frecuencia, a la aparición de alteraciones de la conducción cardíaca, que van desde cambios en la repolarización, evidenciables en el electrocardiograma (ECG) por prolongación del intervalo QT, hasta una arritmia ventricular denominada *torsades de pointes*, e incluso fibrilación ventricular.

Dado que en nuestro país se encuentra autorizada la comercialización de terfenadina (incluyendo presentaciones de ter-

fenadina 120 mg y asociaciones con pseudoefedrina), es importante hacer hincapié en sus contraindicaciones y precauciones. Los efectos adversos aparecen cuando existen alteraciones preexistentes de la conducción cardíaca, cuando existen alteraciones electrolíticas (hipokalemia) y/o cuando las concentraciones plasmáticas de este fármaco son elevadas. Las concentraciones plasmáticas elevadas pueden ser consecuencia del uso conjunto de fármacos que inhiben su metabolismo hepático (isoenzima CYP 3A4 del citocromo P-450) y/o del uso de dosis elevadas (por encima de las dosis máximas recomendadas). Durante el tratamiento con terfenadina no debe tomarse jugo de pomelo, ya que éste podría inhibir el metabolismo de este fármaco.

Ebastina es una molécula prácticamente igual a la terfenadina. También es un profármaco que sufre metabolismo de primer paso hepático a través del sistema citocromo P y que actúa a través de su metabolito carboxilado carebastina con una vida media de aproximadamente 10 horas. Aunque comparte muchas de las propiedades de la terfenadina es un bloqueante más débil del canal rectificador de K en el miocardio, por lo que no presenta cardiotoxicidad. Tiene un comienzo de acción un poco más lento, aproximadamente 3 horas, por lo que no está indicado en casos agudos. No tiene propiedades anticolinérgicas ni altera el rendimiento psicomotor a dosis terapéuticas, pero puede producir aumento de peso. Es útil en el tratamiento de alergias estacionales.

Fexofenadina es un metabolito ácido de la terfenadina que actúa selectivamente sobre los receptores H₁ sin afectarse los receptores anticolinérgicos ni alfa1-adrenérgicos. Ofrece una alternativa a la terfenadina. Su mayor polaridad le hace presentar dos características diferenciales importantes: tiene una menor difusión a través de la barrera hematoencefálica, no produce sedación y no interacciona con los canales de potasio, lo que conlleva menores efectos arritmogénicos (no prolonga el intervalo QT), característicos de otros antihistamínicos. Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza la concentración máxima a las 1-3 horas de su administración. Apenas se metaboliza (aproximadamente el 5% de la dosis) y no por el sistema citocromo P450) y se elimina prácticamente inalterada por la bilis y en menor medida en orina, con una vida media de eliminación de 11-15 horas. Se ha demostrado su eficacia en la rinitis alérgica estacional y en la urticaria. Es un fármaco bien tolerado, con reacciones adversas poco frecuentes, entre las que se citan: cefalea, somnolencia, náuseas, mareo y fatiga. Por el momento no ha aparecido la cardiotoxicidad característica de este tipo de fármacos, y no se han presentado casos de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Debido a que no se metaboliza por el sistema citocromo P450 no presenta interacciones importantes con otros fármacos.



Otro grupo de fármacos antihistamínicos de segunda generación con estructuras diversas incluye:

Mizolastina. Es un antagonista análogo a la azelastina, selectivo para los receptores de histamina H₁, que muestra muy baja afinidad por otros receptores. También puede tener un efecto inhibitorio sobre la migración de las células que intervienen en los procesos inflamatorios, la liberación de histamina por los mastocitos y el broncoespasmo asociado a la respuesta anafiláctica. El efecto antihistamínico en humanos se desarrolla de forma rápida; alcanza el efecto máximo al cabo de 4 horas y éste se mantiene durante al menos 24 horas tras su administración. En comparación con otros agentes antihistamínicos, se ha mostrado significativamente más eficaz que loratadina y con una eficacia similar a cetirizina y terfenadina. La administración de mizolastina mejora rápidamente los síntomas de rinitis alérgica y urticaria, disminuyendo los síntomas de rinoconjuntivitis alérgica estacional en más del 50% de los pacientes tratados. También produce una reducción significativa de la obstrucción nasal en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica perenne y disminuye significativamente la frecuencia y gravedad de los síntomas de urticaria. A diferencia de los principios activos comentados que se administran por vía oral, la azelastina y la levocabastina se administran por aplicación local en la mucosa nasal. La azelastina, con una estructura no relacionada con ningún otro antihistamínico, y su metabolito, la desmetilazelastina, son antagonistas de los receptores H₁ de histamina y también tienen otras acciones que pueden contribuir a sus efectos antialérgicos. Impiden la liberación de mediadores de los mastocitos, al interferir con el metabolismo del calcio. Pueden también inhibir la fase tardía de la reacción alérgica actuando sobre leucotrienos o prostaglandinas o inhibiendo el factor de activación plaquetaria (PAF). También se ha observado una reducción de la quimiotaxis y de la activación de los eosinófilos. El fármaco está desprovisto de actividad anticolinérgica. La azelastina tiene un comienzo de acción de aproximadamente 3 horas. La vida media de eliminación plasmática tras la dosis única es de aproximadamente 20 horas para la azelastina y de unas 45 horas para la desmetilazelastina (metabolito terapéuticamente activo). Las reacciones adversas más frecuentes por vía inhalatoria son sabor amargo y sensación de quemazón nasal; mientras que por vía oral pueden provocar somnolencia. □

Bibliografía general

- Brown N, Roberts J. Histamina, bradicinina y sus antagonistas. En: Hardman JD, et al., editor. Goodman & Gilman's. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. New York: MacGraw-Hill; 2001. p. 655-668.
- CGCOF. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Publicaciones del Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 2004.
- Ciprandi G, Tosca MA, Cosentino C, Riccio AM, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: adhesion molecules. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112 Supl 4:78-82.
- Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H₁ receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today.* 2004;40(5):415-21.
- Jáuregui I. Antihistamínicos H₁: revisión. *Alergol Immunol Clin.* 1999;14(5):300-12.
- Nelson HS. Prospects for antihistamines in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112 Supl 4:96-100.
- Nole TM. Sedative effects of antihistamines: Safety, performance, learning and quality of life. *Clin Ther.* 1997;19:39-51.

Bibliografía de consulta a texto completo en www.doymafarma.com

- Mesa del Castillo M. La «marcha alérgica»: dermatitis atópica, rinitis y asma. Factores de Riesgo. *Jano Especial Alergias (I).* 2002;63(1455): 49-52.
- Cimarra M, Mesa del Castillo M, Antón R. Alergias. Tratamiento etiológico: presente y futuro. *Jano Especial Alergias (y II).* 2002;63(1456): 48-54.