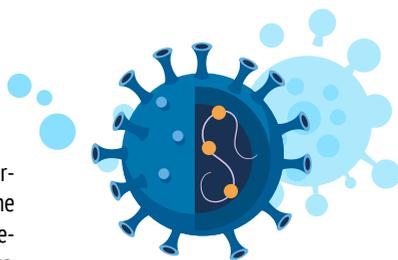




Manifestaciones dermatológicas de la COVID-19

**Dres. Diego Fernández Nieto,
Sergio Vañó Galván,
David Saceda Corralo,
y Pedro Jaén Olasolo**
Departamento de Dermatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción



La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La COVID-19 puede presentarse con síntomas parecidos a los de la gripe, como tos seca, fatiga, falta de aliento y anosmia⁽¹⁾, aunque también existen portadores asintomáticos⁽²⁾. Las complicaciones incluyen neumonía, síndrome respiratorio agudo severo (SARS), trombosis en diferentes órganos, sepsis e incluso fallo multiorgánico y muerte⁽³⁾.

Se estima que el número básico de reproducción (R_0) del SARS-CoV-2 varía entre 1,4 y 6,5, lo que implica una **contagiosidad aproximadamente del doble que la gripe común**⁽⁴⁾.

Las primeras descripciones de la COVID-19 en la población china no tuvieron en cuenta las manifestaciones cutáneas⁽⁵⁾. Sin embargo, **el estudio preliminar de Recalcati S⁽⁶⁾ en población italiana describió que 18 de 88 (20,5 %) pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollaron manifestaciones cutáneas durante o después de la hospitalización**; 14 pacientes (15,9 %) desarrollaron exantema maculopapular, 3 pacientes (3,4 %) urticaria aguda y 1 paciente (1,1 %) exantema vesicular variceliforme.

Desde este primer estudio se han descrito diferentes manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, especialmente en España e Italia, las dos regiones de Europa que se han visto más afectadas durante esta pandemia^(7,8).

HAY QUE TENER EN CUENTA LA DIFICULTAD PARA ESTUDIAR LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN ESTOS PACIENTES.

- Por un lado, se presta **poca atención a las lesiones cutáneas en los pacientes ingresados**, debido a los riesgos intrínsecos de propagación del SARS-CoV-2 con la exploración y la priorización de la evaluación respiratoria.
- Por otro lado, **algunas manifestaciones cutáneas son tardías y/o sutiles**, pudiendo producirse una vez los pacientes han sido dados de alta.
- Debido a las medidas de cuarentena y la dificultad para la asistencia sanitaria, **los pacientes asintomáticos o paucisintomáticos con lesiones cutáneas no suelen consultar por este motivo**.

La evaluación dermatológica de los pacientes con sospecha clínica de COVID-19 debe hacerse siempre manteniendo las medidas de protección individual, evitando el autocontagio o la propagación a otros pacientes.

- Para la **toma de fotografías** se pueden utilizar bolsas de plástico autosellables, que permiten la interacción con la pantalla de los móviles/cámaras modernas.
- Para la **toma de biopsias** cutáneas es preferible utilizar material desechable⁽⁹⁾. El instrumental utilizado se puede desinfectar en una solución de etanol al 70 %⁽¹⁰⁾.



Clasificación

El SARS-CoV-2 puede producir **manifestaciones cutáneas inespecíficas** (parecidas a las producidas por otros virus⁽¹¹⁾), entre las que se encuentran el exantema maculopapular morbiliforme, exantema tipo eritema multiforme, urticaria aguda o lesiones de lóvido reticular. También puede producir **manifestaciones sugestivas**, aunque no diagnósticas, de COVID-19, entre las que se encuentran las lesiones vesiculares «variceliformes» y las lesiones de «acroisquemia».

Las descripciones de las manifestaciones cutáneas de la COVID-19 son muy recientes y aún no están completamente categorizadas. **La relevancia clínica o pronóstica de estas manifestaciones están aún por descubrir.**



Ante un paciente con lesiones sugestivas de COVID-19 debemos investigar sobre la presencia de los síntomas típicos de la enfermedad, contactos con casos confirmados y manejar al paciente en función de los hallazgos. **En pacientes asintomáticos que presenten lesiones cutáneas sugestivas de COVID-19 se deberá insistir en las medidas de cuarentena y autovigilancia de síntomas.**

No hay que olvidar que **los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la COVID-19 o sus complicaciones pueden producir manifestaciones cutáneas**, que incluyen exantemas maculopapulares, urticaria, eritema multiforme, síndrome de DRESS o síndrome de Steven Johnson.

- Cabe destacar que la **hidroxicloroquina** se puede asociar con relativa frecuencia a eritema multiforme⁽¹²⁾, pustulosis exantemática generalizada aguda⁽¹³⁾/ pustulosis figurada generalizada⁽¹⁴⁾ y síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica⁽¹⁵⁾.
- **La evaluación farmacológica y el tiempo de latencia es fundamental para tratar de diferenciar entre origen viral o farmacológico.** En términos generales, los exantemas farmacológicos suelen aparecer entre 7–15 días después del inicio de estos y mejorar tras su suspensión. No obstante, es difícil diferenciar clínica e incluso histológicamente entre uno u otro.

Manifestaciones inespecíficas de COVID-19

Exantema maculopapular

La primera manifestación cutánea asociada a la COVID-19 fue un exantema maculopapular petequeal que se confundió con un dengue⁽¹⁶⁾. Desde entonces se han descrito varios subtipos diferentes:

- **EXANTEMA PERIFLEXURAL**^(7,17) (Figura 1): suele aparecer dentro de las 2 primeras semanas desde el inicio de los síntomas, o incluso ser la primera manifestación. Por la localización se puede confundir con una forma de toxicodermia que afecta sobre todo a los pliegues llamada SDRIFE (*Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema* en inglés). Puede además tener un tono purpúrico. **Se recomienda valorar la coagulación y la cifra de plaquetas en los pacientes con exantemas purpúricos**, ya que en algunos casos puede ser un marcador de trombocitopenia, asociado con un peor pronóstico⁽¹⁸⁾.
- **EXANTEMA TIPO DENGUE** (Figura 2): algo más tardío que el anterior. Es un exantema eritematoso morbiliforme de predominio en tronco que se asemeja al dengue por tener un relleno capilar lento. **Al contrario que el dengue, no asocia hipovolemia, dolor retroorbitario ni artralgias**. No suele presentar trombopenia ni hemorragias. Puede tener tono purpúrico o no.



Figura 1

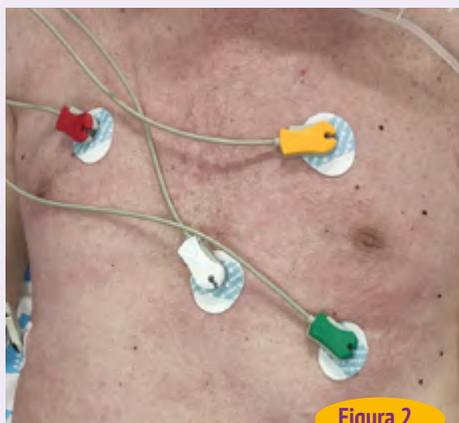


Figura 2

Exantema tipo eritema multiforme

Hoy en día es un tipo de manifestación poco reconocida (Figura 3). Aparece en la fase tardía de la infección, entre las 2–6 semanas desde el inicio de síntomas. Debido a esta latencia y el uso concomitante de fármacos como la hidroxicloroquina, no está claro si es debido a un efecto viral, farmacológico, o a una combinación de ambos.

Tiene una distribución morbiliforme, de predominio en tórax y raíz de extremidades. Suele afectar además a la cara. **Las lesiones individuales son maculopapulares, con tendencia a formar «dianas» de centro más oscuro, incluso con vesículas.** Al contrario que el eritema multiforme clásico, no tiene predominio acral y las dianas no suelen ser tan claras (observación personal de los autores).



Urticaria aguda

La urticaria aguda es idiopática entre el 30–50 % de las ocasiones. La etiología conocida más frecuente en el 20–30 % de los pacientes es la desencadenada por infecciones, especialmente virales⁽¹⁹⁾. La infección por SARS-CoV-2 también puede desencadenar episodios de urticaria aguda^(20,21) (Figura 4). Suele ser coincidente con el inicio de los síntomas o dentro de los primeros 10 días. Predomina la afectación troncular y de raíz de miembros. **Suele durar unos 5–7 días como máximo y responde bien al uso de antihistamínicos H₁ no sedantes.**



Lívedo reticular

El lívedo reticular se presenta como una coloración rojo-violácea que afecta predominantemente a las extremidades. **Está causada por alteraciones que reducen el flujo de oxígeno a la microvasculatura cutánea.** Puede ser idiopático, primario o secundario. Dentro de las causas secundarias se encuentran alteraciones de la coagulación, vasculitis sistémicas e infecciones (incluyendo virus).

En el caso de la COVID-19 el lívedo reticular se puede presentar tanto como una manifestación transitoria en casos leves o moderados⁽²²⁾ (Figura 5), o como una manifestación severa en pacientes críticos con coagulación intravascular diseminada, que puede degenerar en necrosis de la extremidad afectada⁽²³⁾.



Manifestaciones sugestivas de COVID-19

Exantema vesicular variceliforme

Los exantemas vesiculares suelen estar causados por virus ADN, incluyendo herpesvirus como el virus varicela zóster, poxvirus como el molusco contagioso o la viruela, y en ocasiones también el parvovirus B19⁽²⁴⁾. No obstante, los enterovirus como el coxsackie son virus ARN que también pueden causar lesiones vesiculares, como en el mano-boca-pie⁽²⁵⁾.

Las lesiones vesiculares en los exantemas virales se producen como consecuencia directa de replicación viral en el endotelio o en el queratinocito. **A día de hoy no se ha demostrado la presencia del SARS-CoV-2 dentro de las vesículas, aunque sí dentro del endotelio de piel lesional**⁽²⁶⁾.

El exantema vesicular variceliforme aparece coincidente al resto de síntomas o dentro de las 2 primeras semanas. Las lesiones varían entre pápulas, vesículas y costras, y pueden estar agrupadas o aisladas. Suele afectar invariablemente al tronco⁽²⁷⁾ (Figura 6). No dejan cicatriz y se ha descrito que duran entre 1–2 semanas, aunque seguramente existan casos en los que puedan durar incluso meses (observación personal de los autores). Además, también se han descrito exantemas similares en niños poco sintomáticos para la COVID-19⁽²⁸⁾. La gente asintomática también puede presentar este tipo de exantema.



Figura 6

Acroisquemia

Las lesiones acroisquémicas se describieron por primera vez en pacientes críticos con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos⁽²³⁾. Al igual que con las lesiones de livedo reticular, probablemente existan dentro de un espectro.

Por un lado, **lesiones isquémicas** puras en pacientes críticos con alteraciones de la coagulación tipo coagulación intravascular diseminada (CID)⁽²³⁾. Estas lesiones corresponden a fenómenos tromboticos locales que además pueden asociar trombosis en otros órganos.

Por otro lado, **lesiones inflamatorias** distales en gente asintomática o paucisintomática. Se describieron por primera vez en Italia⁽²⁹⁾ en niños y gente joven sin complicaciones, pero cada vez existen más reportes de casos de todo el mundo, incluyendo España^(30–33). En una serie de casos de 132 pacientes no hospitalizados con lesiones acroisquémicas en España⁽³⁴⁾, solo 19 pacientes (14,4 %) habían sido diagnosticados de COVID-19.

La duración de las lesiones es de aproximadamente 1–2 semanas y suele aparecer como manifestación tardía de la enfermedad. De 11 pacientes en los que se hizo PCR de frotis nasofaríngeo para SARS-CoV-2, solo 2 pacientes (18,1 %) fueron positivos. La evolución de estas lesiones en gente joven y poco sintomática es buena, sin desarrollar complicaciones locales ni en otros órganos. Parece que las lesiones tipo perniosis pueden corresponder a fenómenos de hipersensibilidad tardía, por procesos inmunomediados antígeno-anticuerpo⁽³²⁾ y no a alteraciones de la coagulación. No obstante, hacen falta más estudios para confirmarlo.

Dentro de las lesiones acroisquémicas inflamatorias existen 2 subtipos, que pueden solaparse:

■ **PATRÓN TIPO PERNIOSIS O SABAÑÓN**

(Figura 7): caracterizado por máculas, placas o nódulos rojo-violáceos en zonas acrales de pies y manos. Pueden tener aspecto de moratón y confundirse con traumatismos no reconocidos. Se ven en pacientes sin antecedentes de sabañones o fenómeno de Raynaud, y no guardan relación con los cambios de temperatura.

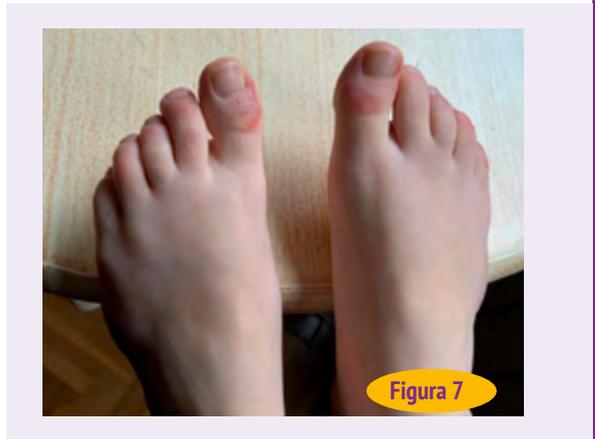


Figura 7

■ **PATRÓN TIPO ERITEMA MULTIFORME**

(Figura 8): caracterizado por máculas y vesículas eritematosas en zonas acrales que tienden a coalescer. Las lesiones son más pequeñas que en el eritema multiforme clásico, menos diseminadas y sin formar dianas típicas. En algunos casos se pueden presentar en el contexto de un exantema generalizado tipo eritema multiforme, aunque no siempre. Se presentan en gente más joven que las lesiones tipo perniosis, tienden a afectar otras localizaciones además de los dedos, como las plantas o los talones, y las lesiones duran menos tiempo.

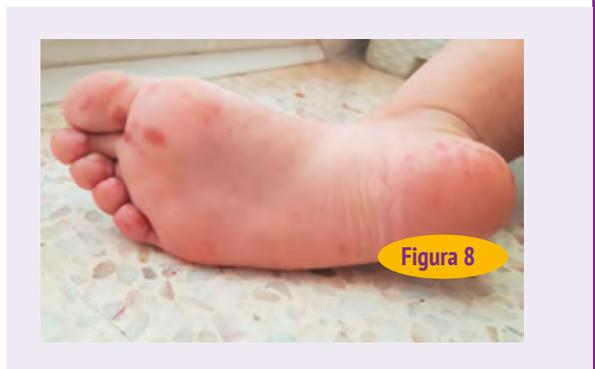


Figura 8

Tratamiento

Las manifestaciones dermatológicas de la COVID-19 no suelen asociarse a complicaciones. Es importante reconocer los exantemas de tono purpúrico y los fenómenos de acrocianosis o lívido que puedan reflejar la presencia de trombopenia o alteraciones de la coagulación respectivamente. Además, debemos tener en cuenta los exantemas de origen farmacológico que pueden asociar complicaciones graves, como la pustulosis exantemática generalizada aguda, el síndrome de DRESS o el síndrome de Stevens-Johnson.

LOS EXANTEMAS POR SARS-COV-2 SE TRATAN COMO EL RESTO DE EXANTEMAS DE ORIGEN VIRAL.

- Se pueden pautar **antihistamínicos H₁ no sedantes para el picor, especialmente en las urticarias agudas.**
- Debemos tener en cuenta que **tanto la azitromicina como la hidroxiclороquina pueden alargar el intervalo QT**; cuidado si se administran en combinación con ambos fármacos, especialmente en gente anciana.
- Podemos utilizar **corticoides** tópicos de mediana potencia para el resto de exantemas, y si son muy extensos o asocian clínica sistémica (como febrícula o astenia) asociar un ciclo de corticoide sistémico en pauta descendente. En estos casos es recomendable la realización de pruebas complementarias y descartar la presencia de complicaciones por COVID-19.

Las lesiones de acroisquemia en pacientes hospitalizados o con riesgo de necrosis de la zona afectada pueden indicar alteraciones subyacentes en la coagulación. Se deberá solicitar una coagulación con dímero D y valorar el inicio de anticoagulantes como heparinas de bajo peso molecular.

Agradecimientos

Queremos agradecer a todos los profesionales de la salud que se han implicado en la lucha contra la COVID-19, poniendo en peligro su propia salud en incontables ocasiones.

¡GRACIAS!



BIBLIOGRAFÍA

1. Russell B, Moss C, Rigg A, Hopkins C, Papa S, Van Hemelrijck M. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? *Ecancermedicalscience*. 2020;14:ed98.
2. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 21 de febrero de 2020.
3. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2 de abril de 2020.
4. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 13 de marzo de 2020;27(2).
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 28 de febrero de 2020;0(0).
6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 26 de marzo de 2020.
7. Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019 ? *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16471>.
8. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 15 de abril de 2020.
9. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 15 de abril de 2020.
10. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. marzo de 2020;104(3):246-51.
11. Chesser H, Chambliss JM, Zwemer E. Acute Hemorrhagic Edema of Infancy after Coronavirus Infection with Recurrent Rash. *Case Rep Pediatr*. 2017;2017:5637503.
12. Pérez-Ezquerri PR, de Barrio Fernández M, de Castro Martínez FJ, Ruiz Hornillos FJ, Prieto García A. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two different types of cutaneous eruptions in the same patient. *Allergol Immunopathol (Madr)*. agosto de 2006;34(4):174-5.
13. Park J-J, Yun SJ, Lee J-B, Kim S-J, Won YH, Lee S-C. A case of hydroxychloroquine induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by accidental oral provocation. *Ann Dermatol*. febrero de 2010;22(1):102-5.
14. Schwartz RA, Janniger CK. Generalized pustular figurate erythema: A newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther*. n/a(n/a):e13380.
15. Cameron MC, Word AP, Dominguez A. Hydroxychloroquine-induced fatal toxic epidermal necrolysis complicated by angioinvasive rhizopus. *Dermatol Online J*. 15 de noviembre de 2014;20(11).
16. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):e177.
17. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to «COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue»: Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol*. 10 de abril de 2020.
18. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 3 de marzo de 2020.
19. Sabroe RA. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. febrero de 2014;34(1):11-21.
20. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 24 de abril de 2020.
21. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 15 de abril de 2020.
22. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 10 de abril de 2020.

23. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 28 de marzo de 2020;41(0):E006.
24. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, Bessis D, Chosidow O, Del Giudice P, et al. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults. *J Am Acad Dermatol*. julio de 2014;71(1):62-9.
25. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol*. enero de 2015;235(2):217-28.
26. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res J Lab Clin Med*. 15 de abril de 2020.
27. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 16 de abril de 2020.
28. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue? *Pediatr Dermatol*. 21 de abril de 2020.
29. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur. J. Pediatr. Dermatol*. abril de 2020.
30. Recalcatti S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, et al. Acral cutaneous lesions in the Time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 24 de abril de 2020.
31. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 15 de abril de 2020.
32. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol*. 24 de abril de 2020.
33. Alramthan A, Aldaraji W. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol*. 17 de abril de 2020.
34. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A, et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 24 de abril de 2020 [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30709-X/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30709-X/abstract).



CUQUERELLA MEDICAL COMMUNICATIONS
Barbadillo, 4 • 1ª planta - oficina 7 • 28042 Madrid
www.cuquerellamedical.com

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento. Publicación financiada por FAES FARMA • Fecha publicación del material mayo 2020.

BILAXTEN
bilastina

20 mg



Siempre es tiempo de Bilaxten

- Más de **90 millones de tratamientos en todo el mundo**¹
- Comercializado en más de **100 países en todo el mundo**¹

www.bilastina.es

I+D+i
NACIONAL



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Bilaxten 20 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido. Comprimidos blancos ovales biconvexos y ranurados (longitud 10 mm, anchura 5 mm). La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Bilaxten 20 mg comprimidos está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). 20 mg de bilastina (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria. El comprimido debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas (ver sección 4.5). Duración del tratamiento: Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas. Poblaciones especiales. **Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver secciones 5.1 y 5.2 en ficha técnica extendida). **Insuficiencia renal.** Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). **Población pediátrica.** - Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg: Bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables y bilastina 2,5 mg/mL solución oral son apropiados para administrar a esta población. - Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg: Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal o hepática. **Forma de administración:** Via oral. El comprimido puede tragarse con agua. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Población pediátrica.** La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación. **Interacción con alimentos:** Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%. **Interacción con zumo de pomelo:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con ketoconazol o eritromicina:** La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg tres veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la C_{max} en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con diltiazem:** la administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la C_{max} de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida) y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina. **Interacción con alcohol:** El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo. **Interacción con lorazepam:** La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam. **Población pediátrica.** Los ensayos de interacciones

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
Infecciones e infestaciones				
Poco frecuentes	Herpes labial	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Poco frecuentes	Aumento de apetito	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Trastornos psiquiátricos				
Poco frecuentes	Ansiedad	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnio	2 (0,12%)	4 (0,16%)	
Trastornos del sistema nervioso				
Frecuentes	Somnolencia	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefalea	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Poco frecuentes	Mareo	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Trastornos del oído y del laberinto				
Poco frecuentes	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vértigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Trastornos cardíacos				
Poco frecuentes	Bloqueo de rama derecha	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aritmia sinusal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Otras anomalías del ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Poco frecuentes	Disnea	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Molestias nasales	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Sequedad nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Trastornos gastrointestinales				
Poco frecuentes	Dolor abdominal superior	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Dolor abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Náusea	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Molestias gástricas	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarrea	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Sequedad bucal	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Poco frecuentes	Prurito	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Poco frecuentes	Fatiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sed	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Mejoría de una condición preexistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pirexia	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Exploraciones complementarias				
Poco frecuentes	Aumento de Gamma-glutamilt transferasa	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Aumento de Alanin aminotransferasa	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aumento de Aspartato aminotransferasa	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Aumento de creatinina plasmática	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Aumento de triglicéridos plasmáticos	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento de peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

se han realizado sólo en adultos. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescribe bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o C_{max} debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3 en ficha técnica extendida). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilaxten 20 mg comprimidos durante el embarazo. **Lactancia.** La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche (ver sección 5.3 en ficha técnica extendida). Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Bilaxten 20 mg comprimidos tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver sección 5.3 en ficha técnica extendida). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad para conducir demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a bilastina. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos y adolescentes.** La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes adultos y adolescentes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable a la incidencia en pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%). Los ensayos clínicos de fase II y III realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 2.525 pacientes adultos y adolescentes tratados con diferentes dosis de bilastina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de bilastina. Adicionalmente, en estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo. **Resumen tabulado de reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes.** La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico (N = 1.697). Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma: Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100 a <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Muy raras (<1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han observado palpitaciones, taquicardia y reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema) y vómitos durante el período de post-comercialización. **Descripción de las reacciones adversas relevantes en pacientes adultos y adolescentes.** Se observaron somnolencia, cefalea, mareo y fatiga tanto en pacientes tratados con 20 mg de bilastina o con placebo. La frecuencia notificada fue 3,06% vs. 2,86% para somnolencia; 4,01% vs. 3,38% para cefalea; 0,83% vs. 0,59% para mareo; y 0,83% vs. 1,32 para fatiga. La información recogida durante la post-comercialización ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico. **Resumen del perfil de seguridad en población pediátrica.** Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo e intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos. En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5%). Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo. **Resumen tabulado de reacciones adversas en la población pediátrica.** La siguiente tabla muestra los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico. Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma: Muy frecuentes (≥1/10) Frecuentes (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) Raras (≥1/10.000 a <1/1.000) Muy raras (<1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla. **Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica.** Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bilastina como con placebo. La frecuencia notificada fue 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo y durante la post-comercialización. En los ensayos clínicos, tras la administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a 26 voluntarios adultos sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos. La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "thorough QT/QTc" realizado con 30 voluntarios adultos sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc. No hay datos de sobredosis en niños. En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. No se conoce ningún antídoto específico para bilastina. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina. Carboximetilalmidón sódico tipo A (derivado de patata). Sílice coloidal anhidra. Estearato magnésico. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El medicamento está envasado en un blíster, que consta de dos partes: 1. Laminado, compuesto por poliamida orientada (cara exterior del laminado), aluminio y PVC (cara interior del laminado). 2. Película de aluminio. Después del moldeado y llenado con comprimidos, la película de aluminio es termosellada al laminado con una laca de sellado por calor (copolímero de PVC-PVAc y resinas de butilmetacrilato). Cada blíster contiene 10 comprimidos. Los blísters están envasados en estuches de cartón. **Tamaños de envase:** 10, 20, 30, 40 o 50 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. FAES FARMA, S.A.** Máximo Aguirre, 14. 48940 – Leioa. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 73.027.9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23 de noviembre de 2010. Fecha de la última renovación: 07 de octubre de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2019. **11. PRESENTACIÓN Y P.V.P. I.V.A.:** Bilaxten 20 mg, 20 comprimidos, P.V.P. I.V.A. 12,80€; Bilaxten 2,5 mg/ml solución oral, P.V.P. I.V.A. 9,6€; Bilaxten 10 mg, 20 comprimidos, P.V.P. I.V.A. 6,40€. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Para más información consulte la ficha técnica completa en www.aemps.gob.es.

#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético

BIBLIOGRAFÍA: 1. Datos internos de la compañía.