



NUEVOS ANTIHISTAMÍNICOS H1

Rosa Madrideo Mora

Farmacéutica de Atención Primaria.
Mútua de Terrassa

Conchi Bistuer Mallén

Médico de familia. CAP Sant Cugat.
Mútua de Terrassa

Resumen

No hay evidencia científica que demuestre diferencias clínicas importantes entre los antihistamínicos H1. Los antihistamínicos H1 clásicos son de elección cuando se requiere un inicio de acción más inmediato o cuando la sedación puede ser un efecto beneficioso. Los antihistamínicos de segunda generación presentan menos efectos adversos. Los nuevos antihistamínicos comercializados no presentan ninguna ventaja significativa respecto del resto de antihistamínicos de segunda generación. En relación con la cardiotoxicidad, sólo se demostraron alteraciones significativas en el electrocardiograma con el uso de astemizol y terfenadina los cuales ya fueron retirados del mercado farmacéutico.

Introducción

La histamina es la principal amina vasoactiva del sistema humano, presente en gran variedad de tejidos, componente de los gránulos de los mastocitos y basófilos, y responsable de reacciones alérgicas e inflamatorias.

Existen 3 tipos de receptores de la histamina: H1 que provocan contracción de la musculatura lisa bronquial e intestinal, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular; H2 que estimulan la secreción ácida de las células parietales gástricas y H3 que parecen jugar un papel en procesos de recontrol del sistema nervioso central¹.

Los fármacos antihistamínicos H1 se utilizan para mejorar los síntomas causados por la liberación de histamina principalmente la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria, así como la dermatitis atópica,

dermatitis de contacto, picaduras de insectos, reacciones medicamentosas con picor o urticaria².

La rinitis alérgica afecta entre el 10-25% de la población y su prevalencia está aumentando desde los años 60³. Desde un punto de vista económico la rinitis alérgica aunque sea una enfermedad leve ocasiona un elevado gasto tanto directo (consumo de fármacos, visitas médicas) como indirecto (disminución de la productividad laboral, pérdida de días de escuela y accidentes de tráfico)⁴.

Frecuentemente los antihistamínicos H1 se utilizan para el tratamiento sintomático del resfriado común a pesar de **no haber demostrado efectividad** para aliviar de manera clínicamente significativa la congestión nasal, rinorrea ni los estornudos en el resfriado común. Asimismo presentan efectos adversos principalmente sedación. La combinación de antihistamínicos H1 con descongestionantes nasales pueden ser útiles en adultos y niños mayores para los síntomas nasales⁵.

Antihistamínicos clásicos o de primera generación

Los principales antihistamínicos de este grupo son: difenhidramina, clemastina, clemizol, oxatomida, clorfenamina, triprolidina, prometazina, azatidina y ciproheptadina.

Presentan un inicio de acción más rápido (de unos 15 a 30 minutos) que los de segunda generación, son muy lipofílicos y poco selectivos y ésto produce un mayor número de efectos adversos de tipo anticolinérgico (sequedad de boca, retención urinaria), serotoninérgico (aumento de peso), alfa-adrenérgico (hipotensión) y dopaminérgico (disquinesia, tinnitus y el más frecuente que es la sedación que puede afectar del 7 al 42% de los pacientes)¹. La susceptibilidad a los efectos adversos presenta una gran variabilidad individual. A veces la sedación puede ser beneficiosa en pacientes con urticaria o dermatitis atópica y en la mayoría de los pacientes la sedación suele disminuir después de la primera semana de tratamiento⁴.

Pueden producir taquifilaxia (pérdida de efectividad) en tratamientos prolongados¹.

Antihistamínicos de segunda generación

Pertenecen a este grupo: cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina, mizolastina y los de más reciente comercialización: **rupatadina, desloratadina y levocetirizina**.

En general todos los antihistamínicos de segunda generación, presentan una buena absorción por vía oral y una elevada unión a proteínas plasmáticas. El inicio de acción es más lento que con los clásicos¹. Tienen un carácter relativamente lipófilo por lo que atraviesan la barrera hematoencefálica con dificultad, produciendo una sedación entre 2-23%, mientras que la sedación con placebo era del 0-11% (datos de los ensayos clínicos con antihistamínicos)². La mayoría presenta metabolización hepática (en menor tasa la fexofenadina, cetirizina y levocetirizina). Todos presentan un cierto aclaramiento renal (principalmente la cetirizina) y por este motivo en casos de insuficiencia renal se tienen que reducir las dosis⁶. Los nuevos antihistamínicos H1 (rupatadina, levocetirizina, y desloratadina) no poseen diferencias fundamentales en sus propiedades farmacocinéticas respecto al resto de antihistamínicos H1 de segunda generación (tabla 1). La posibilidad de producir sedación o modificaciones de las actividades diarias son muy pequeñas a las dosis habituales^{2,8}, aunque, cuando se aumentan estas dosis se pueden producir efectos adversos. En un metaanálisis reciente⁷, en el que se evaluó la sedación y los efectos sobre las actividades habituales entre la difenhidramina (primera generación) frente los antiH1 de segunda generación, las diferencias no fueron muy grandes entre los antihistamínicos. La difenhidramina presentaba un efecto sedante mayor pero este efecto no estaba exento en los antihistamínicos de segunda generación.

Eficacia clínica de los antihistamínicos

No hay evidencia científica que demuestre diferencias

clínicas importantes entre los antihistamínicos. En general todos son moderadamente efectivos en la **rinoconjuntivitis alérgica** sobre todo en los síntomas de rinorrea, picor y estornudos pero su efecto sobre la obstrucción nasal es escaso. Por este motivo es mejor la respuesta al tratamiento en el caso de la rinitis alérgica estacional mientras que la respuesta en la rinitis alérgica perenne es inferior ya que predomina más el componente congestivo⁶. Asimismo son menos eficaces que los corticoides tópicos nasales en la terapia de la rinitis alérgica y por tanto sólo son de elección en los casos leves⁹.

En la urticaria son útiles para el tratamiento sintomático. Muchas veces en esta patología se prefieren los clásicos fundamentalmente por su acción sedante.

Antihistamínicos de segunda generación de reciente comercialización

- La **desloratadina** es el metabolito activo de la loratadina. Se han realizado cuatro ensayos clínicos frente a placebo en la rinitis alérgica estacional, dos en la rinitis alérgica perenne y dos en la urticaria crónica. Todos los estudios demostraron una eficacia superior a la de placebo. Sólo hay publicado un estudio comparativo con **fexofenadina** con resultados similares entre los dos principios activos en relación a los síntomas de la rinitis alérgica como en la congestión nasal. Con los datos actuales, este efecto sobre la congestión nasal promovido por este producto no está suficientemente bien evaluado ya que faltan datos comparativos con el resto de antihistamínicos^{10,11}. No hay ningún dato que compare **desloratadina** con otros antihistamínicos H1 de segunda generación.
- La **rupatadina** es un nuevo antihistamínico para el que se propone un doble mecanismo de acción: antagonista de la histamina y antagonista del factor de activación plaquetaria que proporcionaría una mayor eficacia clínica. Esta superioridad no ha sido establecida. Datos provenientes de comunicaciones a congresos demuestran una eficacia similar entre ebastina y rupatadina. Hasta la fecha actual, no se ha publicado ningún ensayo clínico completo con rupatadina y por tanto no se puede establecer su lugar en la terapéutica^{12,13}.

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los antihistamínicos de segunda generación (Fuente: modificada de referencia⁶ con datos de Micromedex y fichas técnicas)

| Principio activo | Inicio efecto | Metabolismo hepático | T 1/2 | Pauta | Nombre comercial |
|------------------|---------------|----------------------|--------|------------|--|
| Cetirizina | <1 h | Mínimo | 7-9h | 10 mg/24h | CetirizinaEFG, Alerlisin, Virlix, Zyrtec |
| Ebastina | 1-4h | Sí | 10-16h | 10 mg/24h | Bactil, Ebastel |
| Fexofenadina | 1h | Mínimo | 14-18h | 120 mg/24h | Telfast |
| Loratadina | 1 – 3h | Sí | 12-15h | 10 mg/24h | LoratadinaEFG, Civeran, Clarityne, Fadina, Optimin, Velodan |
| Mizolastina | 1h | Sí | 8-17h | 10 mg/24h | Mizolen, Zolistan |
| Desloratadina | <1h | Sí | 27 h | 5 mg/24h | Aerius |
| Levocetirizina | <1h | Mínimo | 7h | 5 mg/24h | Xazal |
| Rupatadina | <1h | Sí | 6h | 10 mg/24h | Rupafin |

- La levocetirizina es el isómero activo de la cetirizina. Se han publicado sólo dos ensayos clínicos comparativos frente a placebo en la rinitis alérgica. No se ha publicado ningún estudio en la urticaria ni en comparación con otros antihistamínicos H1¹⁴.

Cardiotoxicidad de los antihistamínicos

En los últimos años, algunos fármacos como la terfenadina y el astemizol fueron retirados del mercado farmacéutico por el riesgo asociado de alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma relacionado con el riesgo de desarrollar una *torsade de pointes* de incidencia mínima pero de consecuencias fatales¹⁵. Aún hay dudas de si este efecto puede ser considerado un efecto de clase para todos los antihistamínicos o sólo es específico de algunas moléculas.

Como la aparición de efectos fatales son muy poco frecuentes y por tanto casi ausentes en las fases I-III de los ensayos clínicos (exposición poblacional pequeña), se utiliza la prolongación del intervalo QT como el indicador subrogado de cardiotoxicidad, aunque no es del todo específico.

Estudios *in vitro* o en modelos animales han relacionado tanto los antihistamínicos de primera como los de segunda generación con el posible efecto de alargamiento QT¹⁶. Los datos clínicos son escasos o están siendo discutidos para la mayoría de antihistamínicos de segunda generación excepto astemizol y terfenadina. Los datos disponibles de los antihistamínicos de reciente comercialización no muestran ninguna alteración del electrocardiograma¹⁰⁻¹⁴.

Como la mayoría de casos fatales comunicados se han producido en pacientes con múltiples factores de riesgo, ante la prescripción de cualquier antihistamínico se tendrá que hacer una evaluación del posible potencial teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados (tabla 2).

La mayoría de los antihistamínicos son metabolizados en el hígado por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Fexofenadina, cetirizina y levocetirizina casi no presentan metabolización hepática por lo que con estos fármacos el aumento del riesgo de cardiotoxicidad por interacción con el citocromo es prácticamente

nulo. A pesar de ésto existe algún caso de cardiotoxicidad descrito con fexofenadina^{6,16}.

Antihistamínicos en grupos especiales

Niños

Para la mayoría de antihistamínicos se dispone de muy pocos datos tanto de eficacia como de seguridad en niños menores de 12 años.

En general los antihistamínicos de segunda generación (cetirizina, loratadina, desloratadina, levocetirizina, ebastina) se pueden utilizar en niños de más de 2 años aunque en niños pequeños (<6 años) se prefieren los antihistamínicos clásicos ya que se consideran igual de eficaces y más seguros para este grupo de edad¹⁷.

A dosis elevadas se han descrito reacciones paradójicas en niños tratados con antihistamínicos H1¹⁸.

Embarazo

Los antihistamínicos H1 atraviesan la placenta debiéndose valorar si los beneficios esperados superan a los riesgos. De los antihistamínicos de segunda generación la cetirizina se incluye en el grupo B de la clasificación de la FDA (estudios en animales no han demostrado teratogenia pero no se dispone de estudios en mujeres)¹⁹.

Se desaconseja la utilización de loratadina y desloratadina en el embarazo por el riesgo potencial de malformación hipospádica congénita²⁰.

El resto de antihistamínicos de segunda generación están clasificados en el grupo C o no se dispone de suficientes datos para establecer su seguridad en el embarazo¹⁹.

Lactancia

Existe muy poca información sobre la utilización de los antihistamínicos de segunda generación en las madres lactantes. Los estudios disponibles con loratadina demuestran que pasan a la leche materna y la concentración en el recién nacido es inferior al 0,1% de las dosis administrada a la madre¹⁹. La falta de información y la posibilidad de producir

Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar arritmias graves

| RELACIONADAS CON LOS PACIENTES | RELACIONADAS CON LOS FÁRMACOS |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sexo femenino • Enfermedad cardíaca que predispone: prolongación congénita del intervalo QT, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia • Insuficiencia hepática o renal • Alteración electrolítica grave: hipokalemia, hipomagnesemia o hipocalcemia y estados nutricionales alterados • Enfermedades metabólicas como diabetes e hipotiroidismo • Hipotermia • Metabolizadores "pobres" | <ul style="list-style-type: none"> • Dosis elevadas del fármaco • Interacciones con fármacos que inhiben el citocromo P450 (CYP3A4): antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazólicos, cisaprida, inhibidores de las proteasas, zumo de pomelo • Utilización de antiarrítmicos • Utilización de fármacos que pueden inducir desequilibrios electrolitos: diuréticos, insulina, agonistas beta-adrenérgicos. |

efectos indeseables en el recién nacido aconsejan no utilizar los antihistamínicos H1 de segunda generación en la lactancia.

Conclusiones

Los nuevos antihistamínicos comercializados no presentan ninguna ventaja significativa respecto al resto de antihistamínicos de segunda generación. Sus características farmacocinéticas son similares y los escasos datos comparativos con otros antihistamínicos de segunda generación no aportan ninguna mejora significativa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Estelle F, Simons R, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist Drugs. N Engl J Med 1994;330:1663-70.
- 2 Anónimo. Oral antihistamines for allergic disorders. DTB 2002;40:59-62.

3 Bd BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. BMJ 1997;315:717-721.

4 Bender B, Milgrom H. Antihistamines: are newer drugs always a better choice? Release date: september 23, 2003.

5 De Sutter AIM, Lemiengre M, Campbel H, Mackinnon HF. Antihistamines for the common cold. Review. The Cochrane Library, vol (3) 2003.

6 Tabar AI, Agudo C. Antihistamínicos H1 de segunda generación. Boletín de Información farmacoterapéutica de Navarra 2001;9:1-10.

7 Bender Bg, Berning S, Dudden R, Milgrom H, Tran ZV. Sedation and performance impairment in patients with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:770-776.

8 Horak F, Stübner UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. Drug Safety 1999;20:385-401.

9 Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998;317:1624-9.

10 Desloratadina. Ficha terapéutica nº77. CEVIME.

11 Desloratadina. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos.

12 Rupatadina. CADIME. Ficha de novedad terapéutica número 3, 2003.

13 Rupatadina. Ficha terapéutica nº79. CEVIME.

14 Levocetirizina. Ficha terapéutica nº78. CEVIME.

15 Agemed

16 De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes. An overview. Drug Safety 2002;25:263-286.

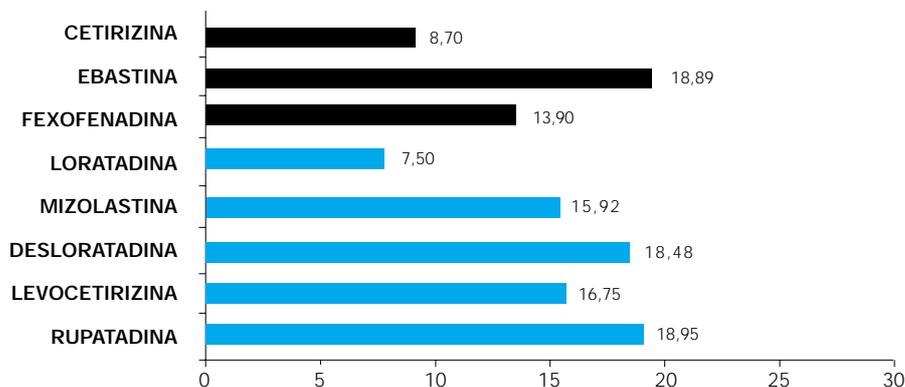
17 Anónimo. Tratamiento de la rinitis alérgica. Boletín Terapéutico andaluz 2000;16:4-8.

18 Catálogo de especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Madrid, 2003.

19 DRUGDEX. 1974-2004 Micromedex. Health Series vol 119, expires 3/2004.

20 Anónimo. Loratadine, desloratadine and pregnancy: don't use, risk of hypospadias. Prescrire Intern 2003;12:183.

Coste de los antihistamínicos de segunda generación



Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP en euros (IVA incluido) y una duración de 30 días

Fecha de redacción: **enero 2004**

En el próximo número: **Seguridad en el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5(PDE-5)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador Editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Egulleor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)