



NOUS ANTIHISTAMÍNICS H1

Rosa Madrideo Mora

Farmacèutica d'Atenció Primària.
 Mútua de Terrassa

Conchi Bistuer Mallén

Metge de família. CAP Sant Cugat.
 Mútua de Terrassa

Resum

No hi ha evidència científica que demostrï diferències clíniques importants entre els antihistamínics H1. Els antihistamínics H1 clàssics són d'elecció quan es requereix un inici d'acció més immediat o quan la sedació pot ser un efecte beneficiós. Els antihistamínics de segona generació presenten menys efectes adversos. Els nous antihistamínics comercialitzats no presenten cap avantatge significatiu respecte a la resta d'antihistamínics de segona generació. En relació amb la cardiotoxicitat, només es varen demostrar alteracions significatives en l'electrocardiograma amb l'ús de astemizol i terfenadina que ja varen ser retirats del mercat farmacèutic.

Introducció

La histamina és la principal amina vasoactiva del sistema humà, present en gran varietat de teixits, component dels grànuls dels mastocits i basòfils, i responsable de reaccions al·lèrgiques i inflam·tòries.

Existeixen 3 tipus de receptors de la histamina: H1 que provoquen contracció de la musculatura llisa bronquial i intestinal, vasodilatació i augment de la permeabilitat vascular; H2 que estimulen la secreció àcida de les cèl·lules parietals gàstriques i H3 que semblen jugar un paper en processos de control del sistema nerviós central¹.

Els fàrmacs antihistamínics H1 s'utilitzen per millorar els símptomes causats per l'alliberament d'histamina principalment la rinoconjuntivitis al·lèrgica i la urticària, així com la dermatitis atòpica, dermatitis de contacte, picades d'insectes, reaccions medicamentoses amb pruija o urticària².

La rinitis al·lèrgica afecta entre el 10-25% de la població i la seva prevalença està augmentant des dels anys 60³. Des d'un punt de vista econòmic la rinitis al·lèrgica encara que és una malaltia lleu ocasiona una elevada despesa tant directa (consum de fàrmacs, visites mèdiques) com indirectes (disminució de la productivitat laboral, pèrdua de dies d'escola i accidents de trànsit)⁴.

Freqüentment els antihistamínics H1 s'utilitzen per al tractament simptomàtic del refredat comú tot i que **no han demostrat efectivitat** per alleugerar de manera clínicament significativa la congestió nasal, rinorrea ni els esternuts en el refredat comú. Tanmateix presenten efectes adversos principalment sedació. La combinació d'antihistamínics H1 amb descongestionants nasals poden ser útils en adults i nens grans per als símptomes nasals⁵.

Antihistamínics clàssics o de primera generació

Els principals antihistamínics d'aquells grup són: difenhidramina, clemastina, clemizol, oxatomida, clorfenamina, tripolidina, prometazina, azatidina i ciproheptadina.

Presenten un inici d'acció més ràpid (d'uns 15 a 30 minuts) que els de segona generació, són molt lipofílics i poc selectius i això produeix un major nombre d'efectes adversos de tipus anticolinèrgic (sequetat de boca, retenció urinària), serotoninèrgic (augment de pes), alfa-adrenèrgic (hipotensió) i dopaminèrgic (discinèsia, tinnitus i el més freqüent que és la sedació que pot afectar del 7 al 42 % dels pacients)¹. La susceptibilitat als efectes adversos presenta una gran variabilitat individual. De vegades la sedació pot ser beneficiosa en pacients amb urticària o dermatitis atòpica i en la majoria dels pacients la sedació sol disminuir després de la primera setmana de tractament⁴.

Poden produir taquifilàxia (pèrdua d'efectivitat) en tractaments perllongats¹.

Antihistamínic de segona generació

Pertanyen a aquest grup: cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina, mizolastina i els de més recent comercialització: **rupatadina, desloratadina i levocetirizina**.

En general tots els antihistamínic de segona generació, presenten una bona absorció per via oral i una elevada unió a proteïnes plasmàtiques. L'inici d'acció és més lent que amb els clàssics¹. Tenen un caràcter relativament lipòfob per la qual cosa travessen la barrera hematoencefàlica amb dificultat, produint una sedació entre 2-23%, mentre que la sedació amb placebo era del 0-11% (dades dels assaigs clínics amb antihistamínic)². La majoria presenta metabolització hepàtica (en menor taxa la fexofenadina, cetirizina i levocetirizina). Tots presenten un cert aclarament renal (principalment la cetirizina) i per aquest motiu en casos d'insuficiència renal cal reduir les dosis⁶. Els nous antihistamínic H1 (rupatadina, levocetirizina, i desloratadina) no presenten cap diferència fonamental en les seves propietats farmacocinètiques respecte a la resta d'antihistamínic H1 de segona generació (taula 1). La possibilitat de produir sedació o modificacions de les activitats diàries són molt petites a les dosis habituals^{2,8}, tot i així, quan s'augmenten aquestes dosis poden produir-se efectes adversos. En una metanàlisi recent⁷, en la qual es va avaluar la sedació i els efectes sobre les activitats habituals entre la difenhidramina (primera generació) en front els antiH1 de segona generació, les diferències no varen ser massa grans entre els antihistamínic. La difenhidramina presentava un efecte sedant major però aquest efecte no estava exempt en els antihistamínic de segona generació.

Eficàcia clínica dels antihistamínic

No hi ha evidència científica que demostrï diferències clíniques importants entre els antihistamínic. En general tots són moderadament efectius en la **rinoconjuntivitis al·lèrgica** sobretot en els símptomes

de rinorrea, prujia i esternuts però el seu efecte sobre l'obstrucció nasal és escàs. Per aquest motiu és millor la resposta al tractament en el cas de la rinitis al·lèrgica estacional mentre que la resposta en la rinitis al·lèrgica perenne és inferior ja que predomina més el component congestiu⁶. Tanmateix són menys eficaces que els corticoides tòpics nasals en la teràpia de la rinitis al·lèrgica i per tant només són d'elecció en els casos lleus⁹.

En la urticària són útils per al tractament simptomàtic. Molts cops en aquesta patologia es prefereixen els clàssics fonamentalment per la seva acció sedant.

Antihistamínic de segona generació de recent comercialització

- La **desloratadina** és el metabòlit actiu de la loratadina. S'han realitzat quatre assaigs clínics front a placebo en la rinitis al·lèrgica estacional, dos en la rinitis al·lèrgica perenne i dos en la urticària crònica. Tots els estudis varen demostrar una eficàcia superior a la del placebo. Només hi ha publicat un estudi comparatiu amb **fexofenadina** amb resultats similars entre els dos principis actius en relació als símptomes de la rinitis al·lèrgica com en la congestió nasal. Amb les dades actuals, aquest efecte sobre la congestió nasal promogut per a aquest producte no està prou ben avaluat ja que manquen dades comparatives amb la resta d'antihistamínic^{10,11}. No hi ha cap dada que compari **desloratadina** amb altres antihistamínic H1 de segona generació.
- La **rupatadina** és un nou antihistamínic per al qual es proposa un doble mecanisme d'acció: antagonista de la histamina i antagonista del factor d'activació plaquetària que proporcionaria una major eficàcia clínica. Aquesta superioritat no ha estat establerta. Dades provinents d'abstracts a congressos demostren una eficàcia similar entre ebastina i rupertadina. Fins la data actual, no s'ha publicat cap assaig clínic complet amb **rupatadina** i per tant no es pot establir el seu lloc en terapeùtica^{12,13}.
- La **levocetirizina** és l'isòmer actiu de la cetirizina.

Taula 1. Característiques farmacocinètiques dels antihistamínic de segona generació (Font: modificada de referència⁶ amb dades de Micromedex i fitxes tècniques)

Principi actiu	Inici efecte	Metabolisme hepàtic	T 1/2	Pauta	Nom comercial
Cetirizina	<1 h	Minim	7-9h	10 mg/24h	CetirizinaEFG, Alerlisin, Virlix, Zyrtec
Ebastina	1-4h	Si	10-16h	10 mg/24h	Bactil, Ebastel
Fexofenadina	1h	Minim	14-18h	120 mg/24h	Telfast
Loratadina	1 – 3h	Si	12-15h	10 mg/24h	LoratadinaEFG, Civeran, Clarityne, Fadina, Optimin, Velodan
Mizolastina	1h	Si	8-17h	10 mg/24h	Mizolen, Zolistan
Desloratadina	<1h	Si	27 h	5 mg/24h	Aerius
Levocetirizina	<1h	Minim	7h	5 mg/24h	Xazal
Rupertadina	<1h	Si	6h	10 mg/24h	Rupafin

S'han publicat només dos assaigs clínics comparatius front a placebo en la rinitis al·lèrgica. No s'ha publicat cap estudi en la urticària ni en comparació amb altres antihistamínics H1¹⁴.

Cardiotoxicitat dels antihistamínics

En els últims anys, alguns fàrmacs com la terfenadina i l'astemizol varen ser retirats del mercat farmacèutic pel risc associat d'allargament de l'interval QT de l'electrocardiograma relacionat amb el risc de desenvolupar una *torsade de pointes* d'incidència mínima però de conseqüències fatals¹⁵. Encara hi ha dubtes sobre si aquest efecte pot ser considerat un efecte de classe per a tots els antihistamínics o només és específic d'algunes mol·lècules.

Com l'aparició dels efectes fatals són molt poc freqüents i per tant gairebé absents en les fases I-III dels assaigs clínics (exposició poblacional petita), s'utilitza la perllongació de l'interval QT com l'indicador subrogat de cardiotoxicitat, tot i que no és del tot específic.

Estudis *in vitro* o en models animals sobre el possible efecte d'allargament QT s'han comunicat amb molts antihistamínics estudiats tant de primera com de segona generació¹⁶. Les dades clíniques però són escasses o en debat per a la majoria d'antihistamínics de segona generació tret de l'astemizol i la terfenadina. Les dades disponibles dels antihistamínics de recent comercialització no mostren cap alteració de l'electrocardiograma¹⁰⁻¹⁴.

Com la majoria de casos fatals comunicats s'han produït en pacients amb múltiples factors de risc, davant la prescripció de qualsevol antihistamínic caldrà fer una avaluació del possible potencial tenint en compte els factors de risc associats (taula 2).

La majoria dels antihistamínics són metabolitzats al fetge per l'isoenzim CYP3A4 del citocrom P450. Fexofenadina, cetirizina i levocetirizina quasi no presenten metabolització hepàtica per la qual cosa amb aquests fàrmacs l'augment del risc de cardiotoxicitat per interacció amb el citocrom és pràcticament nul·la. Tot i així existeix algun cas de cardiotoxicitat descrit amb fexofenadina^{6,16}.

Antihistamínics en grups especials

Nens

Per a la majoria d'antihistamínics es disposa de molt poques dades tan d'eficàcia com de seguretat en nens menors de 12 anys.

En general els antihistamínics de segona generació (cetirizina, loratadina, desloratadina, levocetirizina, ebastina) es poden utilitzar en nens de més de 2 anys tot i que en nens petits (< 6 anys) es preferixen els antihistamínics clàssics ja que es consideren igual d'eficaços i més segurs per a aquest grup d'edat¹⁷.

A dosis elevades s'han descrit reaccions paradoxals en nens tractats amb antihistamínics H1¹⁸

Embaràs

El antihistamínic H1 travessen la placenta i cal valorar si els beneficis esperats superen els riscos. Dels antihistamínics de segona generació la cetirizina s'inclou en el grup B de la classificació de la FDA (estudis en animals no han demostrat teratogènia però no es disposa d'estudis en dones)¹⁹.

Es desaconsella la utilització de loratadina i desloratadina en l'embaràs per el risc potencial de malformació hipospàdica congènita²⁰.

La resta d'antihistamínics de segona generació estan classificats en el grup C o no es disposa de suficients dades per establir la seva seguretat en l'embaràs¹⁹.

Alletament

Existeix molt poca informació sobre la utilització dels antihistamínics de segona generació en les mares lactants. Els estudis disponibles amb loratadina mostren que passen a la llet materna i la concentració en el nadó és inferior al 0,1% de la dosi administrada a la mare¹⁹. La manca d'informació i la possibilitat de produir efectes indesitjables en el nadó aconsellen no utilitzar els antihistamínics H1 de segona generació en l'alletament.

Taula 2. Factors de risc per desenvolupar arítmies greus

RELACIONADES AMB EL PACIENT	RELACIONADES AMB ELS FÀRMACS
<ul style="list-style-type: none"> • Sexe femení • Malaltia cardíaca predisposant: perllongació congènita del l'interval QT, cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca congestiva, bradicàrdia • Insuficiència hepàtica o renal • Alteració electrolítica greu: hipokalèmia, hipomagnesèmia o hipocalcèmia i estats nutricionals alterats • Malalties metabòliques com diabetis i hipotiroidisme • Hipotèrmia • Metabolitzadors "pobres" 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis elevades del fàrmac • Interaccions amb fàrmacs que inhibeixen el citocrom P450 (CYP3A4): antibiòtics macròlids, antifúngics imidazòlics, cisaprida, Inhibidors de les proteases, suc d'aranger • Utilització d'antiaritmics • Utilització de fàrmacs que poden induir desequilibris electrolítics: diurètics, insulina, agonistes beta-adrenèrgics.

Conclusions

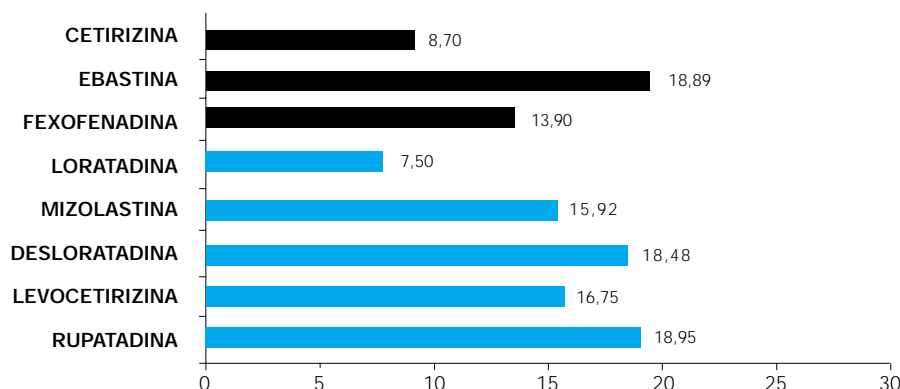
Els nous antihistaminics comercialitzats no presenten cap avantatge significatiu respecte a la resta d'antihistaminics de segona generació. Les seves característiques farmacocinètiques són similars i les escasses dades comparatives amb altres antihistaminics de segona generació no aporten cap millora significativa.

BIBLIOGRAFIA

- 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 Anònim. 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. BMJ1997;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, Campbell H, Mackinnon HF. Antihistamines fort he common cold. Review. The Cochrane Library, vol (3) 2003.
- 6 Tabar AI, Agudo C. Antihistaminics H1 de segona generació. 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 nº 77. CEVIME.
- 11 Desloratadina. Comitè d'avaluació de nous medicament.
- 12 Rupatadina. CADIME. Ficha de novedad terapéutica número 3, 2003.
- 13 Rupatadina. Ficha terapéutica nº 79. CEVIME.
- 14 Levocetirizina. Ficha terapéutica nº 78. 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 Anònim. 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 Anònim. Loratadine, desloratadine and pregnancy: don't use, risk of hypospadias. Prescrire Intern 2003;12:183.

Cost dels antihistaminics de segona generació



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP en euros (IVA inclòs) i una durada de 30 dies

Data de redacció: gener 2004

En el proper número: **Seguretat en l'ús dels inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 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 Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antonia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emilia Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fármaco-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)