

## USO DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS EN PATOLOGÍA ALÉRGICA

B. Andrés,<sup>1</sup> M. Corominas,<sup>1</sup> R. Llop,<sup>2</sup> R. Lleonart.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Alergología, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

<sup>2</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.

### Resumen

*Los antihistamínicos antiH1 son los fármacos más utilizados para el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se clasifican en antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina) y de segunda generación (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina). Actualmente, por vía oral, se recomienda utilizar siempre antihistamínicos de segunda generación con una acción más selectiva sobre los receptores H1 y una baja liposolubilidad que permite una distribución limitada en el sistema nervioso central (SNC). En caso de precisar un antihistamínico parenteral solo se dispone de la dexclorfeniramina, que es de primera generación.*

*Los antihistamínicos son efectivos en el tratamiento de las rinoconjuntivitis alérgicas y las urticarias de cualquier etiología. La elevada prevalencia de la rinitis en la población general (20%) hace que la prescripción de antihistamínicos sea muy elevada. En la rinitis son más efectivos para tratar la mucosidad, el prurito y los estornudos de la congestión nasal. También se utilizan como tratamiento de la urticaria crónica espontánea. Aun así, los antihistamínicos no controlan el prurito de la dermatitis atópica ni son el tratamiento de primera línea en la anafilaxis.*

*Los antihistamínicos antiH1 son, en general, fármacos bien tolerados. Los de primera generación cruzan la barrera hematoencefálica y pueden producir sedación y efectos anticolinérgicos, centrales (confusión, agitación, etc...) y periféricos (retención de orina, sequedad de boca, xerostomía). En el caso en el que un paciente precise tratamiento antihistamínico es importante tener en cuenta la carga anticolinérgica de los fármacos que está tomando; esto resulta especialmente relevante en pacientes de edad avanzada.*

*Otro efecto adverso, potencialmente grave, de algunos antihistamínicos es la prolongación del intervalo QT, que motivó la retirada del mercado de fármacos como astemizol y terfenadina.*

*Se ha de tener presente que hay ciertos grupos de población (embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, edad avanzada, insuficiencia renal y/o hepática y niños) en los que los antihistamínicos se deben prescribir con precaución teniendo en cuenta las recomendaciones de la ficha técnica del fármaco.*

*En este boletín se revisan los antihistamínicos disponibles para las principales enfermedades alérgicas de nuestro entorno.*

**Palabras clave:** antihistamínico, alergia, urticaria, rinitis, efectos adversos, interacciones.

## Introducción

La histamina es una amina endógena con diversas funciones fisiológicas que está presente en una gran variedad de tejidos. Se almacena preformada en los gránulos citoplasmáticos de los mastocitos, basófilos así como plaquetas y se liberan cuando se produce una activación de estas células. Su unión a receptores específicos induce una serie de reacciones en función del receptor y de la localización tisular de éstos.

Se han descrito 4 tipos de receptores de la histamina: el receptor H1 es el responsable del aumento de la permeabilidad vascular, de la broncoconstricción y de las manifestaciones de irritación local como el prurito o el dolor<sup>1,2</sup>. Los receptores H2 aumentan la permeabilidad vascular, estimulan la secreción ácida gástrica y participan en la modulación de la respuesta inflamatoria en diferentes niveles. Los receptores H3 modulan los ritmos de sueño-vigilia y los H4, las enfermedades autoinmunes y neoplásicas. Las acciones de la histamina pueden inhibirse o atenuarse mediante el uso de fármacos que actúan en estos receptores.

Los antihistamínicos son fármacos que actúan como agonistas inversos en los receptores de la histamina. Los que actúan en los receptores H1 son los que se utilizan con más frecuencia en la población general, especialmente para el tratamiento de las enfermedades alérgicas, mientras que los que lo hacen en los receptores H2 se utilizan para inhibir la secreción ácida del estómago. Actualmente se están desarrollando fármacos que actúan en los receptores H3 y H4.<sup>1,2</sup>

Los antihistamínicos H1 presentan una estructura química diferente, pero desde el punto de vista clínico se clasifican en antihistamínicos de primera y segunda generación en función de la liposolubilidad de los fármacos y por tanto, su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y producir un mayor o menor efecto sedante.<sup>3,4</sup>

La administración de estos fármacos es principalmente por vía oral, si bien en el caso de la dexclorfeniramina también hay preparaciones de administración para vía parenteral. Algunos antihistamínicos también disponen de presentaciones en forma de colirios, gotas intranasales o presentaciones de administración por vía tópica. Los antihistamínicos clásicos o de primera generación tienen una baja especificidad de actuación sobre el receptor H1, y producen efectos adversos con relativa frecuencia. Se transforman rápidamente en el hígado en metabolitos inactivos y se han de administrar 3 o 4 veces al día.

Los antihistamínicos de segunda generación (bilastina cetirizina desloratadina ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina) son menos sedantes y más selectivos sobre los receptores H1 y producen menos efectos adversos, así como pocas interacciones medicamentosas. Además, por sus características farmacológicas (Tabla 1) permiten, prácticamente en todos los casos, una única administración al día. Actualmente se consideran los fármacos de primera línea para tratar la rinitis alérgica y la urticaria.<sup>5</sup>

## Uso de los antihistamínicos en la práctica clínica

### Rinitis alérgica

La rinitis alérgica es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal, que se caracteriza por prurito, estornudos, rinorrea y congestión nasal como respuesta de hipersensibilidad a alérgenos ambientales. En las rinitis intermitentes o rinitis persistentes leves, los antihistamínicos orales son el tratamiento de elección.<sup>6</sup> En el caso de las rinitis moderadas-graves con síntomas persistentes, el tratamiento de primera línea son los corticoides de administración intranasal, sobre todo cuando el síntoma que predomina es la congestión nasal, se ha visto que los antihistamínicos orales son menos efectivos para tratar este síntoma.<sup>7</sup> Por otro lado, en la mayoría de pacientes se suelen administrar conjuntamente los dos fármacos dado que el antihistamínico es eficaz contra la mucosidad nasal, los estornudos y el prurito,<sup>8</sup> que son síntomas que se asocian a la congestión. Pero a pesar de su eficacia y buena tolerabilidad una parte de los pacientes con rinoconjuntivitis alérgicas tributarios a tratamiento con estos fármacos, no los han recibido nunca y/o bien durante un periodo de tiempo demasiado corto.

Los resultados de estudios comparativos de eficacia de los diferentes antihistamínicos en pacientes con rinitis alérgica no sugieren diferencias significativas pero sí que se puede objetivar que existe una susceptibilidad individual en la respuesta.<sup>9,10</sup>

### Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica está causada por alérgenos en el aire que, en contacto con el ojo, provocan una respuesta local de los mastocitos, liberación de inmunoglobulina E (IgE) y signos de inflamación. Generalmente se manifiesta con prurito ocular bilateral, rojez y descarga acuosa. Si se requiere tratamiento farmacológico se pueden indicar los antihistamínicos tópicos en forma de colirio (azelastina, levocabastina, epinastina, ketotifeno y olopatadina) que se han mostrado eficaces y bien tolerados.<sup>11-14</sup> Estos fármacos normalmente se han de administrar cada 12 horas mientras el paciente presente la sintomatología (Tabla 1). Además, cuando se asocia rinitis (hasta en un 70% de los casos), es necesario prescribir un antihistamínico oral.

### Urticaria

La urticaria es un trastorno frecuente mediado por los mastocitos, que se manifiesta con la aparición de habones, angioedema, o ambas, acompañadas de prurito. Los antihistamínicos orales se consideran los fármacos de primera elección tanto en la urticaria aguda (sea cual sea la etiología) como en la urticaria crónica (ya sea espontánea o inducible). Estos fármacos reducen tanto el prurito como el número, medida y duración de los habones.<sup>15</sup> Es preferible el uso de antihistamínicos de segunda generación como la cetirizina, la loratadina o la fexofenadina aunque no hay datos de estudios que recomienden ninguna en concreto. Se ha visto que son mejor toleradas, más cómodas de administrar y presentan menos interacciones farmacológicas.

**Tabla 1. Características farmacológicas de los antihistamínicos H1 empleados en patología alérgica**

Fármaco	Formas presentación	Dosis ≥12 años y adultos	Dosis <12 años	Inicio acción (h)	Duración acción (h)	Ajuste dosis
<b>1ª generación</b>						
<b>Dexclorfeniramina</b> (Polaramine®)	Suspensión oral 2 mg / 5mL Comprimidos 2 mg y 6mg Inyectable 5mg	Vía oral: 2 mg / 6-8 h Vía ev: 5 mg / 6-8 h	Vía oral: 2-6 años: 0.5 mg / 6-8 h 6-11 años: 1 mg / 6-8 h	3	20	Insuficiencia renal y hepática
<b>Hidroxicina</b> (Atarax®)	Suspensión oral 10 mg / 5 mL Comprimidos 25mg	Vía oral: 25 mg / 6-8 h	Vía oral: 1-2 mg / Kg / día (repartir les dosis cada 6-8h)	2	24	Insuficiencia renal y hepática
<b>Ketotifeno</b> (Ketasma®, Zaditen®, Zasten®)	Suspensión oral 1mg / 5 mL Comprimidos 1 mg Gotas 1 mg / mL = 20 g	Vía oral: 2 mg / 24 h	Vía oral: 6 meses-3 años: 0,05mg/kg/dosis >3 años: 2mg / 24 h	0,15-0,30	12	Insuficiencia renal y hepática
<b>2ª generación</b>						
<b>Cetirizina</b> (Alercina®, Alerlisin®, Reactine® (asoc.), StopCold® (asoc.), Zirtec®)	Gotas 10 g = 5 mg Solución oral 5 mg / 5 mL Comprimidos 10 mg	Vía oral: 10 mg / 24 h	Vía oral: 2-5 años 2,5 mg / 12 h 6-11 años 5 mg / 12 h	0,7	>24	Insuficiencia renal
<b>Levocetirizina</b> (Aralevo®, Muntel®, Xazal®, Levocetirizina EFG®)	Gotas 5 mg / mL = 20 g Solución oral 0,5 mg / mL Comprimidos 5 mg	Vía oral: 5 mg / 24 h	Vía oral: 2-6 años 1,25 mg / 12 h 6-11 años 5 mg / 24 h	0,7	>24	Insuficiencia renal
<b>Ebastina</b> (Alastina®, Bactil®, Ebastel®)	Solución oral 5 mg / 5 mL Comprimidos 10 mg, 20 mg C. bucodispersable 10 mg, 20 mg	Vía oral: 10 mg / 24 h 20 mg / 24 h	Vía oral: 2-5 años 2,5 mg / 24 h 6-11 años 5 mg / 24 h	1	>24	Insuficiencia hepática grave
<b>Loratadina</b> (Clarytine®, Civeran®, Loratadina EFG®)	Jarabe 5 mg / 5 mL Comprimidos 10 mg	Vía oral: 10 mg / 24 h	Vía oral: 2-11 años < 30 kg: 5 mg / 24 h >30 kg: 10 mg / 24 h	2	24	Insuficiencia hepática
<b>Desloratadina</b> (Aerius®, Azomyr®, Dasselta®)	Solución oral 0,5 mg / mL Comprimidos 5 mg C. bucodispersable 5 mg	Vía oral: 5 mg / 24 h	Vía oral: 1-5 años 1,25 mg / 24 h 6-11 años 2,5 mg / 24 h	2	>24	Insuficiencia renal
<b>Rupatadina</b> (Alergoliber®, Rinialer®, Rupafin®)	Solución oral 1 mg / mL Comprimidos 10 mg	Vía oral: 10 mg / 24 h	Vía oral: 2-11 años 10-25 kg: 2,5 mg / 24 h ≥25 kg: 5 mg / 24 h	2	24	No administrar si insuficiencia renal o hepática
<b>Olopatadina</b> (Opatanol®)	Colirio en solución 1 mg / mL	Vía oftálmica: 1 gota en cada ojo / 12 h	Vía oftálmica: ≥ 3 años: 1 gota en cada ojo / 12 h		8-12	No es necesario ajustar
<b>Epinastina</b> (Relestat®)	Colirio en solución 0,5 mg / mL	Vía oftálmica: 1 gota en cada ojo / 12 h			8	No es necesario ajustar
<b>Fexofenadina</b> (Telfast®)	Comprimidos 120 mg, 180 mg	Vía oral: 120 mg / 24 h	No disponible en España en solución oral	1-3	24	No es necesario ajustar
<b>Bilastina</b> (Bilaxten®, Ibis®, Obalix®)	Solución oral 2,5 mg / mL Comprimidos 20 mg C. bucodispersable 10 mg	Vía oral: 20 mg / 24 h	Vía oral: 6-11 años, si peso > 20 kg 10 mg / 24 h	2	24	No es necesario ajustar
<b>Levocabastina</b> (Bilina®)	Colirio en suspensión 0,5 mg / mL	Vía oftálmica: 1 gota en cada ojo / 12 h Máximo 1 gota / 6 h	Vía oftálmica: ≥4 años: 1 gota en cada ojo / 12 h Máximo 1 gota / 6 h			No es necesario ajustar
<b>Azelastina</b> (Aflun®, Tebarat®)	Solución por pulverización nasal 1 mg / mL Colirio en solución 1mg / mL Colirio en solución (unidosis)	Vía intranasal: 1 aplicación en cada fosa nasal / 12 h Vía oftálmica: 1 gota en cada ojo / 12 h Máximo 1 gota / 6 h	Vía intranasal: ≥ 6 años 1 aplicación en cada fosa nasal / 12 h Vía oftálmica: ≥4 años 1 gota en cada ojo / 12 h Máximo 1 gota / 6 h	0,5	20	No es necesario ajustar

En el caso de la urticaria crónica (UC) se recomienda iniciar el tratamiento con un antihistamínico no sedante, fijo, en las dosis terapéuticas habituales, y en el caso de que los pacientes no se controlen con esta dosis se puede aumentar hasta 4 veces.<sup>16,17</sup>

## Dermatitis atópica y otras enfermedades cutáneas

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica en la cual el prurito supone gran parte de la carga de la enfermedad para los pacientes.

Los fármacos de elección son los corticoides tópicos. Los antihistamínicos se utilizan como tratamiento complementario para aliviar el prurito a pesar de que la evidencia que respalda su uso es relativamente débil; no se han realizado ensayos clínicos que hayan aportado resultados definitivos.<sup>18</sup> Sin embargo, los antihistamínicos de primera generación (por ejemplo, difenhidramina, hidroxizina y ciproheptadina) pueden ser beneficiosos para pacientes con trastornos del sueño secundarios a los síntomas.<sup>19</sup>

La eficacia de los antihistamínicos de segunda generación, menos sedantes, como la fexofenadina, la cetirizina o la loratadina, continua siendo incierta, y su uso se debe limitar a pacientes con síntomas concurrentes de urticaria o rinitis.<sup>21,22</sup> Los resultados de una revisión sistemática reciente que incluyó 25 ensayos clínicos, la mayoría de los cuales eran de baja calidad metodológica, no mostró que estos agentes sean efectivos para mejorar los síntomas de la dermatitis atópica.<sup>23</sup>

Los antihistamínicos se utilizan también en algunos procesos como el prurito cutáneo, las reacciones a picaduras de insectos y a la mastocitosis, por su efecto antipruriginoso.

## Anafilaxis

El tratamiento de primera línea en casos de anafilaxis es la adrenalina por vía intramuscular.<sup>24,25</sup> Los antihistamínicos se utilizan como tratamiento complementario una vez controlado el episodio agudo. Dos revisiones han valorado que papel tienen los antihistamínicos en estas reacciones pero ninguna de las dos llega a poder dar una recomendación para la práctica clínica.<sup>26,27</sup> Aunque los antihistamínicos H1 mejoran el prurito, la urticaria y la clínica de rinitis como la mucosidad nasal y los estornudos, en la anafilaxis no mejoran, al menos de manera rápida y eficaz, la obstrucción de la vía aérea, los síntomas gastrointestinales ni el choque.<sup>28</sup>

## Efectos adversos de los antihistamínicos

### Efectos anticolinérgicos

El uso de antihistamínicos se ha asociado a la aparición de efectos anticolinérgicos, periféricos o centrales. Se han descrito sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, dificultades a la acomodación visual, taquicardia, confusión, o alteraciones cognitivas.

Estos efectos adversos se producen sobre todo con el uso de antihistamínicos de primera generación. Además, varían en función de cada principio activo y se ha de tener en cuenta que existe una gran variabilidad.<sup>29</sup> En la mayoría de pacientes no son relevantes pero pueden producir complicaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, glaucoma, o en pacientes de edad avanzada, sobre todo si ya reciben otros tratamientos con acción anticolinérgica (antidepresivos, analgésicos, antimuscarínicos, etc...)<sup>9</sup>

Es importante tener presente que entre el 33% y el 50% de los medicamentos que toman las personas de edad avanzada presentan actividad anticolinérgica.<sup>30</sup> Por tanto, en estos pacientes se recomienda seleccionar aquellos antihistamínicos con una menor acción anticolinérgica, como por ejemplo la cetirizina, levocetirizina, loratadina o desloratadina.<sup>29</sup>

### Efectos sobre el SNC

Uno de los principales y más limitantes efectos adversos del uso de los antihistamínicos es la sedación. Se trata de un efecto adverso asociado al efecto de los fármacos a nivel central y es mucho más marcado con los antihistamínicos de primera generación que pueden producir una reducción de las señales de alerta, afectando la conducción de vehículos o el uso de maquinaria.<sup>5,31</sup> Respecto a los de segunda generación, la ebastina, bilastina y desloratadina se muestran más seguros.<sup>32-34</sup> Paradojalmente, se han descrito cuadros de estimulación del SNC con agitación, nerviosismo y dificultades para conciliar el sueño, con antihistamínicos de primera generación. Estos cuadros son más frecuentes en casos de sobredosificación a pesar de que excepcionalmente se han descrito en las dosis convencionales.

También se ha atribuido un aumento de peso por una estimulación central a nivel del Hipotálamo con los antihistamínicos de primera generación (hidroxicina y ketotifeno), así como cefalea, y menos a menudo efectos extrapiramidales (mareo, confusión, depresión o convulsiones).<sup>8</sup>

### Cardiotoxicidad

Los antihistamínicos pueden producir bradicardia por una inhibición del receptor H1 a nivel del miocardio, así como también taquicardia sinusal a través de su interacción con los receptores muscarínicos del corazón.<sup>35</sup> Los antihistamínicos de segunda generación, astemizol y terfenadina, se retiraron del mercado a mediados de los años 90 por su riesgo de trastornos de la repolarización y arritmias ventriculares graves (*torsades de pointes*) como resultado de sobredosis o interacciones medicamentosas.<sup>36</sup> En la mayoría de los casos el mecanismo de producción sugerido es la alteración de la repolarización ventricular por bloqueo de los canales de potasio. Los pacientes con más riesgo de sufrir una arritmia cardíaca grave cuando toman estos fármacos son los que ya tienen un intervalo QT largo u otros trastornos del ritmo, los pacientes con cardiopatía (sobre todo insuficiencia cardíaca congestiva), hipotiroidismo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal o alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia). Las mujeres son más susceptibles.<sup>37</sup>

En los casos en los que los antihistamínicos compitan por la misma vía metabólica con otros fármacos (como por ejemplo macrólidos, imidazoles o antihistamínicos H2) el fármaco no metabolizado se puede acumular hasta llegar a niveles tóxicos.<sup>38</sup>

**Tabla 2. Interacciones entre los antihistamínicos utilizados en patología alérgica y otros fármacos i/o productos**

Fármaco	Metabolismo hepático	Interacciones farmacológicas	Fármacos/productos con los que interactúan	Efecto producido por la interacción
<b>1ª generación</b>				
Dexclorfeniramina	Sí	Posible	Inhibidores de la MAO	Disminución TA grave
			Alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos u otros depresores del SNC	Potencian los efectos sedantes
			Anticoagulantes orales (antagonistas vit K)	Se puede ver disminuida la acción de los anticoagulantes
Hidroxicina	Sí	Posible	Inhibidores de la MAO	Disminución TA grave
			Alcohol, fármacos depresores del SNC	Potencian los efectos sedantes
			Betahistina y fármacos anticolinérgicos	Se antagonizan los efectos de estos fármacos
			Fármacos que alarguen el intervalo QT	Aumentan el riesgo de arritmia cardíaca
Ketotifén	Sí	Posible	Alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos u otros depresores del SNC	Potencian los efectos sedantes
			Anticoagulantes orales (antagonistas vit K)	Se puede ver disminuida la acción de los anticoagulantes
			Antidiabéticos orales	Trombocitopenia reversible
			Broncodilatadores	Aumenta el efecto broncodilatador
<b>2ª generación</b>				
Cetirizina	<40%	Poco probable	Alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos u otros depresores del SNC	Potencian los efectos sedantes
Levocetirizina	<15%	Poco probable	Alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos u otros depresores del SNC	Potencian los efectos sedantes
Ebastina	Sí	Posible	Antifúngicos azólicos y macrólidos	Pueden alargar el intervalo QT
			Rifampicina	Disminución del efecto antihistamínico
Loratadina	Sí	Posible	Inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6	Aumentan los niveles de loratadina
Desloratadina	Sí	Poco probable	Alcohol	Intolerancia al alcohol y/o intoxicación
Rupatadina	Sí	Poco probable	Inhibidores potentes de CYP3A4	Aumentan la exposición sistémica de la rupatadina
			Ketoconazol y eritromicina	Aumentan la exposición sistémica de la rupatadina
			Zumo de pomelo	Aumentan la exposición sistémica de la rupatadina
			Estatinas	Aumenta asintomática de CPK
Fexofenadina	<8%	Posible	Ketoconazol y eritromicina	Aumentan la exposición sistémica de fexofenadina
			Antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y magnesio	Reducción de la biodisponibilidad de fexofenadina
Bilastina	No	Poco probable	Alimentos	Reducen la biodisponibilidad un 30%
			Zumo de pomelo	Reducen la biodisponibilidad un 30%
			Ketoconazol y eritromicina	Aumentan la exposición sistémica de bilastina
			Diltiazem	Aumenta de la concentración máxima de bilastina en un 50%

Fármacos como la cetirizina, levocetirizina, fexofenadina o la desloratadina se consideran seguros por su escasa metabolización hepática; y la loratadina, por afectar poco a las corrientes iónicas del potasio en el miocardio.<sup>39</sup> El perfil de seguridad de la ebastina, aun siendo un análogo de la terfenadina, se considera aceptable tras su evaluación en ensayos clínicos y su experiencia clínica.<sup>40</sup> También se ha demostrado que son fármacos seguros la mizolastina,<sup>41</sup> la rupatadina<sup>42</sup> y la bilastina.<sup>43</sup> De todos modos, la ficha técnica de la mayoría de fármacos recuerda la necesidad de control especialmente en los pacientes con algún factor de riesgo asociado.

## Interacciones

La mayoría de los antihistamínicos de primera generación y también los de segunda se metabolizan en el hígado y se excretan en el riñón. Esto tiene repercusión en pacientes con insuficiencia hepática o renal y en caso de administración concomitante con otros fármacos o sustancias que utilizan las mismas vías metabólicas. (Tabla II).



# Antihistamínicos en grupos poblacionales

## Embarazo y lactancia

Durante el embarazo, la actitud más importante es intentar evitar la exposición a alérgenos conocidos. Si esta medida no es suficiente, la elección del tratamiento farmacológico varía según la gravedad y características de los síntomas, junto a la discusión de los beneficios y los riesgos del tratamiento para la madre y el niño. Aunque muchas mujeres prefieren evitar la exposición a fármacos por el temor a efectos teratogénos, tampoco se ha de descartar la posibilidad de ofrecer un tratamiento farmacológico y seleccionar aquellos fármacos que sean estrictamente necesarios.

La evidencia no es concluyente en cuanto al uso de antihistamínicos durante el embarazo pero un estudio reciente donde se hace una revisión de los artículos publicados que evalúan los posibles efectos de los antihistamínicos sobre el feto, no los asocian con un aumento de malformaciones u otros efectos adversos.<sup>44, 45</sup>

En caso que sea necesario tomar antihistamínicos, se aconsejan los de segunda generación. La mayoría de éstos se clasifican dentro de la categoría B (no se ha demostrado riesgo en animales gestantes pero no hay estudios en humanos) o C (se han demostrado riesgos en animales y/o no hay estudios en humanos ni en animales). Dentro de la categoría B estaría la cetirizina y la loratadina, por lo que serían los recomendados en caso necesario.

En cuanto a la lactancia, tanto la loratadina como la cetirizina estarían dentro del grupo L2, que se considera bastante seguro (fármaco que se ha estudiado en un número limitado de mujeres lactantes, sin un aumento de los efectos adversos en el niño o no hay indicios de un probable riesgo después del uso de este medicamento en una mujer lactante).<sup>46,47</sup>

## Niños

En los niños mayores de 12 años está indicado el uso de cualquier antihistamínico, tanto de primera como de segunda generación. Según ficha técnica, la hidroxicina, ketotifeno y la desloratadina se pueden administrar a partir del año; la dexclorfeniramina, levocetirizina, loratadina, ebastina y rupatadina, a partir de los 2 años, y la cetirizina, bilastina y fexofenadina a partir de los 6 años. Así, la cetirizina se utiliza en la práctica clínica habitual a partir de los 2 años.

## Pacientes de edad avanzada

Es conocido que los fármacos con actividad anticolinérgica también pueden producir episodios de confusión. Generalmente estos fármacos empeoran los síntomas de las personas con demencia. Los resultados de algunos estudios sugieren que también pueden tener un impacto negativo sobre las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad en adultos de mediana edad así como en personas de edad avanzada. Es necesario evitar los antihistamínicos de primera generación, por sus efectos anticolinérgicos<sup>48</sup> y valorar los fármacos con carga anticolinérgica que ya toma el paciente antes de prescribirlos. En pacientes de edad avanzada los antihistamínicos de segunda generación se pueden administrar sin necesidad de ajustar la dosis si el paciente no tiene problemas de insuficiencia renal o hepática. En cualquier caso, es importante revisar de manera periódica la medicación de estos pacientes.

## Puntos clave

- Los antihistamínicos se utilizan para mejorar los síntomas causados por la liberación de histamina, sea o no de causa alérgica. Se recomienda prescribir antihistamínicos de segunda generación, excepto si es necesaria la administración parenteral, ya que solo se dispone de dexclorfeniramina.
- Los antihistamínicos se han mostrado eficaces en la rinitis, la conjuntivitis alérgica y la urticaria. La prescripción de antihistamínicos es alta por la elevada prevalencia de estas patologías en la población general. También se utilizan en dermatitis atópicas y en algunos procesos como el prurito cutáneo, las reacciones a picaduras de insectos y la mastocitosis.
- La elevada experiencia de uso con estos fármacos en la práctica clínica sugiere que los antihistamínicos de segunda generación no presentan problemas de seguridad importantes.
- Los principales efectos adversos de los antihistamínicos son la sedación y los efectos anticolinérgicos. Estos efectos son especialmente relevantes con los antihistamínicos de primera generación.
- En pacientes de edad avanzada se recomienda priorizar fármacos con una menor acción anticolinérgica y revisar la carga anticolinérgica del resto de tratamientos para minimizar el riesgo de efectos adversos.

# Bibliografía

1. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1786–800.
2. Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R. Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(53):19–28.
3. Seidel WF, Cohen S, Bliwise NG. Direct measurement of daytime sleepiness after administration of cetirizine and hydroxyzine with a standardized electroencephalographic assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:1029–33.
4. Simons FER, Fraser TG, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Adverse central nervous system effects of older antihistamines in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7:22–7.
5. Fein MN, Fischer DA, Keefe AWO, Sussman GL. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:61.
6. Greiner AN, Hellingens PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011 Dec 17;378(9809):2112–22.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(S86):8–160.
8. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139–50.
9. Jáuregui Presa I, Montoro Lacomba J, Antépara Ercorea I. Antihistaminicos y descongestivos. In: Dávila I, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, editors. *Tratado de Alergología Tomo II*. 2a ed. Madrid; 2015. p. 387–408.
10. Lukat K, Rivas P, Roger A, Kowalski M, Botzen U, Wessel F, et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy* 2013;6: 31–9.
11. Verin P, Easty DL, Secchi A, Ciprandi G, Partouche P, Nemeth-Wasmer G, et al. Clinical Evaluation of Twice-daily Emedastine 0.05% Eye Drops (Emedicine Eye Drops) Versus Levocabastine 0.05% Eye Drops in Patients With Allergic Conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):691–8.
12. Pradhan S, Abhishek K, Francis M. Epinastine: topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(9):1135–40.
13. Kam KW, Chen LJ, Wat N, Young AL. Topical Olopatadine in the Treatment of Allergic Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(5):668–82.
14. Leonardi A, Capobianco D, Benedetti N, Capobianco A, Cavarzeran F, Scalora T, et al. Efficacy and Tolerability of Ketotifen in the Treatment Of Seasonal Allergic Conjunctivitis: Comparison between ketotifen 0.025% and 0.05% Eye Drops. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;0:1–5.
15. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J All. 2009;123:672–9.*
16. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:676–82.
17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868–87.
18. He A, Feldman SR, Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):92
19. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:36–65.
20. Church MK, Maurer M, Simons FER, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: A GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459–66.
21. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski Z, et al. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology*. 2002;205:40–5.
22. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:657–82.
23. Mattered U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD012167
24. Muraro A, Roberts G, Worm M, Blö MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026–45.
25. Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT, Members of the Joint Task Force Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;113:599–608.
26. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 2007;62:830–7.
27. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:126–31.
28. FER S. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:837–44.
29. Robert L, Diego L, Casanovas M, Pellicer A, Ribes E, Rodríguez G. Carrega anticolinérgica: pensem-hi! *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2018.
30. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:753–68.
31. Boyle J, Eriksson M, Stanley N, Fujita T, Kumagi Y. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1343–51.
32. Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: Evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:294–304.
33. Verster JC, Mets MAJ. Psychoactive Medication and Traffic Safety. *Int J Environ Res Public Heal*. 2009;6:1041–54.
34. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in drivers, aircrew and occupations of risk. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(51):27–34.
35. Dávila J, Sastre J, Bartra J, et al. Effect of H1 antihistamines upon the cardiovascular system. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(51):13–23.
36. Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H1- antihistamines. In: Simons FER, editor. *Histamine and H1-Antihistamines in Allergic Disease*. 2nd ed. New York; 2002. p. 389–419.
37. Anònim. Allargament de l'interval QT per fàrmacs. *Butlletí Groc* 2003; 14:5-8.
38. Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:116–24.
39. Hey JA, del Prado M, Sherwood J, Kreutner W, Egan RW. Comparative analysis of the cardiotoxicity proclivities of second generation antihistamines in an experimental model predictive of adverse clinical ECG effects. *Arzneimittelforschung*. 1996;46:153–8.
40. Gispert J, Esbri R, Garcia E, et al. Ebastine has no effect on QTc interval at doses up to 50 times the therapeutic dose. *Allergy*. 2002;57(573):243–4.
41. Simons FER. Mizolastine: antihistaminic activity from preclinical data to clinical evaluation. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(51):3–8.
42. Donado E, Izquierdo I, Pérez I, et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine: Results from a "thorough QT/QTc study" performed according to ICH guidelines. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:401–10.
43. Graff C, Struijck JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of Bilastine on T-wave Morphology and the QTc Interval. *Clin Drug Investig*. 2012;32:339–51.
44. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2017;40:121–32.
45. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
46. Martos Calahorra MD, Mantilla Rivas K, Navarro Guerrero M, Negro Álvarez JM, Martínez López RM. Medicamentos antialérgicos en el embarazo y la lactancia. *Alergol Immunol Clin*. 2004;19:174–81.
47. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment*, 2nd ed. Great Britain: Elsevier; 2007.
48. Fick DM, Semla TP, Steinman M, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:674–94.

Fecha de redacción: **Julio 2019**

En el próximo número: **Actualización en el tratamiento del asma grave en adultos**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Dirección:** Marta Chandre

**Subdirección:** Joaquín Delgado

**Coordinación editorial:** CedimCat

**Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comité científico:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaria Técnica:** Ester Saperas

**Soporte técnico:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butllet-i-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

