

ÚS DELS ANTIHISTAMÍNICS EN PATOLOGIA AL·LÈRGICA

B. Andrés,¹ M. Corominas,¹ R. Llop,² R. Lleonart.¹

¹Unitat d'Al·lèrgologia, Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

² Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Resum

Els antihistamínics anti-H1 són els fàrmacs més emprats per al tractament de les malalties al·lèrgiques. Es classifiquen en antihistamínics de primera generació (clorfeniramina, difenhidramina, hidroxizina) i de segona generació (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina). Actualment, per via oral, es recomana utilitzar sempre antihistamínics de segona generació amb una acció més selectiva sobre els receptors H1 i una baixa liposolubilitat que permet una distribució limitada al sistema nerviós central (SNC). En cas de necessitar un antihistamínic parenteral només es disposa de la dexclorfeniramina, que és de primera generació.

Els antihistamínics són efectius en el tractament de les rinoconjuntivitis al·lèrgiques i les urticàries de qualsevol etiologia. L'elevada prevalença de la rinitis en la població general (20%) fa que la prescripció d'antihistamínics sigui molt elevada. En la rinitis són més efectius per tractar la mucositat, la pruija i els esternuts que la congestió nasal. També s'utilitzen com a tractament de la urticària crònica espontània. Així mateix, els antihistamínics no controlen la pruija de la dermatitis atòpica ni són el tractament de primera línia en l'anafilaxi.

Els antihistamínics anti-H1 són, en general, fàrmacs ben tolerats. Els de primera generació creuen la barrera hematoencefàlica i poden produir sedació i efectes anticolinèrgics centrals (confusió, agitació, etc.) i perifèrics (retenció d'orina, sequedat de boca, xerostomia). En el cas que un pacient necessiti tractament antihistamínic és important tenir en compte la càrrega anticolinèrgica dels fàrmacs que està prenent; això resulta especialment rellevant en pacients d'edat avançada.

Un altre efecte advers d'alguns antihistamínics, potencialment greu, és la prolongació de l'interval QT, que va motivar la retirada del mercat de fàrmacs com astemizole i terfenadina.

Cal tenir present que hi ha certs grups de població (embarassades, lactants, edat avançada, insuficiència renal i/o hepàtica i nens i nenes) en els quals els antihistamínics s'han de prescriure amb precaució tenint en compte les recomanacions de la fitxa tècnica del fàrmac.

En aquest Butlletí es revisen els antihistamínics disponibles per a les principals malalties al·lèrgiques al nostre entorn.

Paraules clau: antihistamínic, al·lèrgia, urticària, rinitis, efectes adversos, interaccions.

Introducció

La histamina és una amina endògena amb diverses funcions fisiològiques que està present a una gran varietat de teixits. S'emmagatzema preformada als grànuls citoplasmàtics dels mastòcits, basòfils i plaquetes i s'allibera quan es produeix una activació d'aquestes cèl·lules. La seva unió a receptors específics indueix una sèrie de reaccions en funció del receptor i de la localització tissular d'aquests. S'han descrit 4 tipus de receptors de la histamina: el receptor H1 és el responsable de l'augment de la permeabilitat vascular, de la broncoconstricció i de les manifestacions d'irritació local com la pruija o el dolor^{1,2}; els receptors H2 augmenten la permeabilitat vascular, estimulen la secreció àcida gàstrica i participen en la modulació de la resposta inflammatòria a diferents nivells; els receptors H3 modulen els ritmes de son-vigília, i els H4 les malalties autoimmunes i neoplàstiques. Les accions de la histamina poden inhibir-se o atenuar-se mitjançant l'ús de fàrmacs que actuen en aquests receptors. Els antihistamínics són fàrmacs que actuen com a agonistes inversos en els receptors de la histamina. Els que actuen en els receptors H1 són els que s'utilitzen amb més freqüència a la població general, sobretot per al tractament de les malalties al·lèrgiques, mentre que els que ho fan en els receptors H2 s'utilitzen per inhibir la secreció àcida de l'estómac. Actualment, s'estan desenvolupant fàrmacs que actuen en els receptors H3 i H4.^{1,2}

Els antihistamínics H1 presenten diferent estructura química, però des del punt de vista clínic es classifiquen en antihistamínics de primera i segona generació en funció de la liposolubilitat dels fàrmacs i, per tant, la seva capacitat de creuar la barrera hematoencefàlica i produir un major o menor efecte sedant.^{3,4} L'administració d'aquests fàrmacs és principalment per via oral, si bé en el cas de la dexclorfeniramina també hi ha preparacions d'administració per via parenteral. Alguns antihistamínics també disposen de presentacions en forma de col·liris, gotes intranasals o presentacions d'administració per via tòpica. Els antihistamínics clàssics o de primera generació tenen una baixa especificitat d'actuació sobre el receptor H1, i produeixen efectes adversos amb relativa freqüència. Es transformen ràpidament al fetge en metabòlits inactius i s'han d'administrar 3 o 4 cops al dia.

Els antihistamínics de segona generació (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina) són menys sedants i més selectius sobre els receptors H1 i produeixen menys efectes adversos, així com poques interaccions medicamentoses. A més, per les seves característiques farmacològiques (taula I) permeten, pràcticament en tots els casos, una única administració al dia. Actualment, es consideren els fàrmacs de primera línia per tractar la rinitis al·lèrgica i la urticària.⁵

Ús dels antihistamínics a la pràctica clínica

Rinitis al·lèrgica

La rinitis al·lèrgica és un trastorn inflamatori de la mucosa nasal, que es caracteritza per pruija, esternuts, rinorrea i congestió nasal com a resposta d'hipersensibilitat a al·lèrgens ambientals.

En les rinitis intermitents o rinitis persistents lleus, els antihistamínics orals són el tractament d'elecció.⁶ En el cas de les rinitis moderades-greus amb símptomes persistents, el tractament de primera línia són els corticoides d'administració intranasal, sobretot quan el símptoma que predomina és la congestió nasal; s'ha vist que els antihistamínics orals són menys efectius per tractar aquest símptoma.⁷ D'altra banda, en la majoria de pacients s'acostumen a administrar conjuntament els dos fàrmacs atès que l'antihistamínic és eficaç contra la mucositat nasal, els esternuts i la pruija,⁸ que són símptomes que s'associen a la congestió. Però tot i la seva eficàcia i bona tolerabilitat una part dels pacients amb rinoconjuntivitis al·lèrgiques tributaris de tractament amb aquests fàrmacs, no els han rebut mai i o bé durant un període de temps massa curt.

Els resultats d'estudis comparatius d'eficàcia dels diferents antihistamínics en pacients amb rinitis al·lèrgica no suggereixen diferències significatives, però sí que es pot objectivar que existeix una susceptibilitat individual en la resposta.^{9,10}

Conjuntivitis al·lèrgica

La conjuntivitis al·lèrgica és causada per al·lèrgens a l'aire que, en contacte amb l'ull, provoquen una resposta local dels mastòcits, alliberament d'immunoglobulina E (IgE) i signes d'inflamació. S'acostuma a manifestar amb pruija ocular bilateral, vermellor i descàrrega aquosa. Si es requereix tractament farmacològic, es poden indicar els antihistamínics tòpics en forma de col·liri (azelastina, levocabastina, epinastina, ketotifèn i olopatadina) que s'han mostrat eficaços i ben tolerats.¹¹⁻¹⁴ Aquests fàrmacs normalment s'han d'administrar cada 12 hores mentre el pacient presenti la simptomatologia (taula I). Així mateix, quan s'hi associa rinitis (fins a un 70% dels casos), cal prescriure un antihistamínic oral.

Urticària

La urticària és una malaltia freqüent mediada pels mastòcits, que es manifesta amb l'aparició de faves, angioedema o ambdues, acompanyades de pruija. Els antihistamínics orals es consideren els fàrmacs de primera elecció tant a la urticària aguda (sigui quina sigui l'etiologia) com a la urticària crònica (ja sigui espontània com induïble). Aquests fàrmacs redueixen tant la pruija com el nombre, mida i durada de les favasses.¹⁵ Es prefereix l'ús d'antihistamínics de segona generació com la cetirizina, la loratadina o la fexofenadina, tot i que no hi ha dades d'estudis que en recomanin cap de manera particular. S'ha vist que es toleren millor, són més còmodes en l'administració i presenten menys interaccions farmacològiques.

En el cas de la urticària crònica (UC) es recomana iniciar el tractament amb un antihistamínic no sedant, fix, a les dosis terapèutiques habituals, i en el cas que els pacients no es controlin amb aquesta dosi es pot augmentar fins a 4 vegades.^{16,17}

Dermatitis atòpica i altres malalties cutànies

La dermatitis atòpica és una malaltia inflamatòria crònica en la qual la pruija suposa gran part de la càrrega de malaltia per als pacients.

Taula 1. Característiques farmacològiques dels antihistamínic H1 emprats en patologia al·lèrgica

Fàrmac	Formes presentació	Dosi ≥ 12 anys i adults	Dosi < 12 anys	Inici acció (h)	Durada acció (h)	Ajustament dosis
1a generació						
Dexclorfeniramina (Polaramine®)	Suspensió oral 2 mg / 5 mL Comprimits 2 mg i 6 mg Injectable 5 mg	Via oral: 2 mg / 6-8 h Via ev.: 5 mg / 6-8 h	Via oral: 2-6 anys: 0,5 mg / 6-8 h 6-11 anys: 1 mg / 6-8 h	3	20	Insuficiència renal i hepàtica
Hidroxizina (Atarax®)	Suspensió oral 10 mg / 5 mL Comprimits 25 mg	Via oral: 25 mg / 6-8 h	Via oral: 1-2 mg / kg / dia (repartir les dosis cada 6-8 h)	2	24	Insuficiència renal i hepàtica
Ketotifèn (Ketasma®, Zaditen®, Zasten®)	Suspensió oral 1 mg / 5 mL Comprimits 1 mg Gotes 1 mg / mL = 20 g	Via oral: 2 mg / 24 h	Via oral: 6 mesos-3 anys: 0,05mg / kg / dosi > 3 anys: 2 mg / 24 h	0,15-0,30	12	Insuficiència renal i hepàtica
2a generació						
Cetirizina (Alercina®, Alerlisin®, Reactine® (assoc.), StopCold® (assoc.), Zirtec®)	Gotes 10 g = 5 mg Solució oral 5 mg / 5 mL Comprimits 10 mg	Via oral: 10 mg / 24 h	Via oral: 2-5 anys: 2,5 mg / 12 h 6-11 anys: 5 mg / 12 h	0,7	> 24	Insuficiència renal
Levocetirizina (Aralevo®, Muntel®, Xazal®, Levocetirizina EFG®)	Gotes 5 mg / mL = 20 g Solució oral 0,5 mg / mL Comprimits 5 mg	Via oral: 5 mg / 24 h	Via oral: 2-6 anys: 1,25 mg / 12 h 6-11 anys: 5 mg / 24 h	0,7	> 24	Insuficiència renal
Ebastina (Alastina®, Bactil®, Ebastel®)	Solució oral 5 mg / 5 mL Comprimits 10 mg, 20 mg C. bucodispersable 10 mg, 20 mg	Via oral: 10 mg / 24 h 20 mg / 24 h	Via oral: 2-5 anys: 2,5 mg / 24 h 6-11 anys: 5 mg / 24 h	1	> 24	Insuficiència hepàtica greu
Loratadina (Clartine®, Civeran®, Loratadina EFG®)	Xarop 5 mg / 5 mL Comprimits 10 mg	Via oral: 10 mg / 24 h	Via oral: 2-11 anys: < 30 kg: 5 mg / 24 h > 30 kg: 10 mg / 24 h	2	24	Insuficiència hepàtica
Desloratadina (Aerius®, Azomyr®, Dasselta®)	Solució oral 0,5 mg / mL Comprimits 5 mg C. bucodispersable 5 mg	Via oral: 5 mg / 24 h	Via oral: 1-5 anys: 1,25 mg / 24 h 6-11 anys: 2,5 mg / 24 h	2	> 24	Insuficiència renal
Rupatadina (Alergoliber®, Rinialer®, Rupafin®)	Solució oral 1 mg / mL Comprimits 10 mg	Via oral: 10 mg / 24 h	Via oral: 2-11 anys: 10-25 kg: 2,5 mg / 24 h ≥ 25 kg: 5 mg / 24 h	2	24	No administrar si insuficiència renal o hepàtica
Olopatadina (Opatanol®)	Col·liri en solució 1 mg / mL	Via oftàlmica: 1 gota a cada ull / 12 h	Via oftàlmica: ≥ 3 anys: 1 gota a cada ull / 12 h		8-12	No cal ajustar
Epinastina (Relestat®)	Col·liri en solució 0,5 mg / mL	Via oftàlmica: 1 gota a cada ull / 12 h			8	No cal ajustar
Fexofenadina (Telfast®)	Comprimits 120 mg, 180 mg	Via oral: 120 mg / 24 h	No disponible a Espanya en solució oral	1-3	24	No cal ajustar
Bilastina (Bilaxten®, Ibis®, Obalix®)	Solució oral 2,5 mg / mL Comprimits 20 mg C. bucodispersable 10 mg	Via oral: 20 mg / 24 h	Via oral: 6-11 anys: si pes > 20 kg 10 mg / 24 h	2	24	No cal ajustar
Levocabastina (Bilina®)	Col·liri en suspensió 0,5 mg / mL	Via oftàlmica: 1 gota a cada ull / 12 h Màxim 1 gota / 6 h	Via oftàlmica: ≥ 4 anys: 1 gota a cada ull / 12 h Màxim 1 gota / 6 h			No cal
Azelastina (Aflun®, Tebarat®)	Solució per polvorització nasal 1 mg / mL Col·liri en solució 1 mg / mL Col·liri en solució (unidosi)	Via intranasal: 1 aplicació a cada fossa nasal / 12 h Via oftàlmica: 1 gota a cada ull / 12 h Màxim 1 gota / 6 h	Via intranasal: ≥ 6 anys 1 aplicació a cada fossa nasal / 12 h Via oftàlmica: ≥ 4 anys 1 gota a cada ull / 12 h Màxim 1 gota / 6 h	0,5	20	No cal ajustar

Els fàrmacs d'elecció són els corticoides tòpics. Els antihistamínics orals s'utilitzen com a tractament complementari per alleujar la pruija, tot i que les proves que recolzen el seu ús són relativament febles; no s'han realitzat assaigs clínics que hagin aportat resultats definitius.¹⁸ No obstant això, els antihistamínics de primera generació (per exemple, difenhidramina, hidroxizina i ciproheptadina) poden ser beneficiosos per a pacients amb trastorns del son secundaris als símptomes.¹⁹

L'eficàcia dels antihistamínics de segona generació, menys sedants, com la fexofenadina, la cetirizina o la loratadina, continua sent incerta, i el seu ús s'ha de limitar a pacients amb símptomes concurrents d'urticària o rinitis al·lèrgica.^{21,22} Els resultats d'una revisió sistemàtica recent que va incloure 25 assaigs clínics, la majoria dels quals eren de baixa qualitat metodològica, no va mostrar que aquests agents siguin efectius per millorar els símptomes de la dermatitis atòpica.²³ Els antihistamínics s'utilitzen també en alguns processos com la pruija cutània, les reaccions a picades d'insectes i la mastocitosi, pel seu efecte antipruriginós.

Anafilaxi

El tractament de primera línia en casos d'anafilaxi és l'adrenalina per via intramuscular,^{24,25} els antihistamínics s'utilitzen com a tractament complementari un cop controlat l'episodi agut. Dues revisions han valorat quin paper tenen els antihistamínics en aquestes reaccions, però cap de les dues arriba a poder donar una recomanació per a la pràctica clínica.^{26,27} Tot i que els antihistamínics H1 milloren la pruija, la urticària i la clínica de rinitis com la mucositat nasal i els esternuts, en l'anafilaxi no milloren, almenys de manera ràpida i eficaç, l'obstrucció de la via aèria, els símptomes gastrointestinals ni el xoc.²⁸

Efectes adversos dels antihistamínics

Efectes anticolinèrgics

L'ús d'antihistamínics s'ha associat a l'aparició d'efectes anticolinèrgics, perifèrics o centrals. S'han descrit sequedat de boca, retenció urinària, restrenyiment, dificultats a l'acomodació visual, taquicàrdia, confusió o alteracions cognitives.

Aquests efectes adversos es produeixen sobretot amb l'ús d'antihistamínics de primera generació. A més, varien en funció de cada principi actiu i cal tenir en compte que existeix una gran variabilitat interindividual²⁹. En la majoria de pacients no són rellevants, però poden produir complicacions en pacients amb insuficiència cardíaca, glaucoma o en pacients d'edat avançada, sobretot si ja reben altres tractaments amb acció anticolinèrgica (antidepressius, analgèsics, antimuscarínics, etc.).⁹

És important tenir present que entre el 33% i el 50% dels medicaments que pren la gent gran presenten activitat anticolinèrgica.³⁰ Per tant, en aquests pacients es recomana seleccionar aquells antihistamínics amb una menor acció anticolinèrgica, com per exemple, cetirizina, levocetirizina, loratadina o desloratadina.²⁹

Efectes sobre el SNC

Un dels principals efectes adversos limitants d'ús dels antihistamínics és la sedació. Es tracta d'un efecte advers associat a l'efecte dels fàrmacs a nivell central i és molt més marcat amb els antihistamínics de primera generació que poden produir una reducció dels senyals d'alerta, que afecten la conducció de vehicles o l'ús de maquinària.^{5,31} Pel que fa als de segona generació, ebastina, bilastina i desloratadina es mostren més segurs³²⁻³⁴. Paradoxalment, s'han descrit quadres d'estimulació del SNC amb agitació, nerviosisme i dificultats per iniciar el son, amb antihistamínics de primera generació. Aquests quadres són més freqüents en casos de sobredosificació, bé que excepcionalment s'han descrit a les dosis convencionals.

També s'ha atribuït un augment de pes per una estimulació central a nivell de l'hipotàlem amb els antihistamínics de primera generació (hidroxizina i ketotifèn), així com cefalea, i menys sovint efectes extrapiramidals (mareig, confusió, depressió o convulsions).⁸

Cardiotoxicitat

Els antihistamínics poden produir bradicàrdia per una inhibició del receptor H1 a nivell del miocardi, així com també taquicàrdia sinusal a través de la seva interacció amb els receptors muscarínics del cor.³⁵ Els antihistamínics de segona generació, astemizol i terfenadina, es van retirar del mercat a mitjans dels anys 1990 pel seu risc de trastorns de la repolarització i arrítmies ventriculars greus (*torsades de pointes*) com a resultat de sobredosi o interaccions medicamentoses.³⁶ En la majoria dels casos, el mecanisme de producció suggerit és l'alteració de la repolarització ventricular per bloqueig dels canals de potassi. Els pacients amb més risc de patir una arrítmia cardíaca greu quan prenen aquests fàrmacs són els que ja tenen un interval QT llarg o altres trastorns del ritme, els pacients amb cardiopatia (sobretot insuficiència cardíaca congestiva), hipotiroïdisme, insuficiència hepàtica, insuficiència renal o alteracions electrolítiques (hipopotassèmia, hipomagnesèmia). Les dones en són més susceptibles.³⁷

En els casos que els antihistamínics competeixin per la mateixa via metabòlica amb altres fàrmacs (com per exemple, macròlids, imidazoles o antihistamínics H2) el fàrmac no metabolitzat es pot acumular fins a arribar a nivells tòxics.³⁸ Fàrmacs com la cetirizina, levocetirizina, fexofenadina o la desloratadina es consideren segurs per la seva escassa metabolització hepàtica; i la loratadina, per afectar poc els corrents iònics del potassi al miocardi.³⁹ El perfil de seguretat de l'ebastina, tot i que és un anàleg de la terfenadina, es considera acceptable després de la seva avaluació als assaigs clínics i la seva experiència clínica.⁴⁰ També s'ha demostrat que són fàrmacs segurs la mizolastina⁴¹, la rupatadina⁴² i la bilastina.⁴³ De tota manera, a la fitxa tècnica de la majoria de fàrmacs es recorda la necessitat de vigilar de manera especial els pacients amb algun factor de risc associat.

Taula 2. Interaccions entre els antihistamínics utilitzats en patologia al·lèrgica i altres fàrmacs i/o productes

Fàrmac	Metabolisme hepàtic	Interaccions farmacològiques	Fàrmacs / productes amb els quals interaccionen	Efecte produït per la interacció
1a generació				
Dexclorfeniramina	Sí	Possible	Inhibidors de la MAO	Disminució TA greu
			Alcohol, antidepressius tricíclics, barbitúrics o altres depressors del SNC	Potencien els efectes sedants
			Anticoagulants orals (antagonistes vit. K)	Es pot veure disminuïda l'acció dels anticoagulants
Hidroxyzina	Sí	Possible	Inhibidors de la MAO	Disminució TA greu
			Alcohol i fàrmacs depressors del SNC	Potencien els efectes sedants
			Betahistina i fàrmacs anticolinesterasa	S'antagonitzen els efectes d'aquests fàrmacs
			Fàrmacs que allarguin l'interval QT	Augment risc d'arritmia cardíaca
Ketotifèn	Sí	Possible	Alcohol, antidepressius tricíclics, barbitúrics o altres depressors del SNC	Potencien els efectes sedants
			Anticoagulants orals (antagonistes vit. K)	Es pot veure disminuïda l'acció dels anticoagulants
			Antidiabètics orals	Trombocitopènia reversible
			Broncodilatadors	Augmenta l'efecte broncodilatador
2a generació				
Cetirizina	< 40%	Poc probable	Alcohol, antidepressius tricíclics, barbitúrics o altres depressors del SNC	Potencien els efectes sedants
Levocetirizina	< 15%	Poc probable	Alcohol, antidepressius tricíclics, barbitúrics o altres depressors del SNC	Potencien els efectes sedants
Ebastina	Sí	Possible	Antifúngics azòlics i macròlids	Poden allargar interval QT
			Rifampicina	Disminució efecte antihistamínic
Loratadina	Sí	Possible	Inhibidors de CYP3A4 o CYP2D6	Augmenten els nivells de loratadina
Desloratadina	Sí	Poc probable	Alcohol	Intolerància a l'alcohol i/o intoxicació
Rupatadina	Sí	Poc probable	Inhibidors potents de CYP3A4	Augmenten l'exposició sistèmica de la rupatadina
			Ketoconazole i eritromicina	Augmenten l'exposició sistèmica de la rupatadina
			Suc d'aranges	Augmenten l'exposició sistèmica de la rupatadina
			Estatines	Augment asimptomàtic de CPK
Fexofenadina	< 8%	Possible	Ketoconazole i eritromicina	Augmenten l'exposició sistèmica de fexofenadina
			Antiàcids que continguin hidròxid d'alumini i magnesi	Reducció de la biodisponibilitat de fexofenadina
Bilastina	No	Poc probable	Aliments	Redueixen la biodisponibilitat un 30%
			Suc d'aranges	Redueixen la biodisponibilitat un 30%
			Ketoconazole i eritromicina	Augmenten l'exposició sistèmica de bilastina
			Diltiazem	Augment de la concentració màxima de bilastina en un 50%

Interaccions

La majoria dels antihistamítics de primera generació i també els de segona es metabolitzen al fetge i s'excreten al ronyó. Això té repercussió en pacients amb insuficiència hepàtica o renal i en cas d'administració concomitant amb altres fàrmacs o substàncies que utilitzen les mateixes vies metabòliques (taula II).

Antihistamítics en grups poblacionals

Embaràs i lactància

Durant l'embaràs, l'actitud més important és intentar evitar l'exposició a al·lèrgens coneguts. Si aquesta mesura no és suficient, l'elecció del tractament farmacològic varia segons la gravetat i les característiques dels símptomes, juntament amb la discussió dels beneficis i els riscos del tractament per a la mare i el nadó. Tot i que moltes dones prefereixen evitar l'exposició a fàrmacs pel temor a efectes teratògens, tampoc no s'ha de descartar la possibilitat d'oferir un tractament farmacològic i seleccionar aquells fàrmacs que siguin estrictament necessaris.

No hi ha estudis concloents quant a l'ús d'antihistamítics durant l'embaràs, però un estudi recent on es fa una revisió dels articles publicats que avaluen els possibles efectes dels antihistamítics sobre el fetus, no els associen amb un augment de malformacions o altres efectes adversos.^{44,45}

Si és necessari prendre antihistamítics, s'aconsellen els de segona generació. La majoria d'aquests es classifiquen dins de la categoria B (no s'ha demostrat risc en animals gestants però no hi ha estudis en humans) o C (s'han demostrat riscos en animals i/o no hi ha estudis en humans ni en animals). Dins de la categoria B hi hauria la cetirizina i la loratadina, per la qual cosa serien els recomanats en cas de ser necessaris.

Pel que fa a la lactància, tant la loratadina com la cetirizina es troben dins del grup L2, que es considera força segur (fàrmac que s'ha estudiat a un nombre limitat de dones lactants, sense un augment dels efectes adversos en el nen o nena o no hi ha indicis d'un probable risc després de l'ús d'aquest medicament en una dona lactant).^{46,47}

Nens i nenes

En els nens i nenes majors de 12 anys està indicat prendre qualsevol antihistamínic, tant de primera com de segona generació. Segons fitxa tècnica, la hidroxizina, el ketotifèn i la desloratadina es poden administrar a partir de l'any; la dexclorfeniramina, levocetirizina, loratadina, ebastina i rupatadina, a partir dels 2 anys, i la cetirizina, bilastina i fexofenadina, a partir dels 6 anys. Així mateix, la cetirizina s'utilitza a la pràctica clínica habitual a partir dels 2 anys.

Pacients d'edat avançada

Se sap que els fàrmacs amb activitat anticolinèrgica també poden produir episodis de confusió. Generalment, aquests fàrmacs empitjoren els símptomes de les persones amb demència. Els resultats d'estudis suggereixen que també poden tenir un impacte negatiu sobre la malaltia cardiovascular i la mortalitat en adults de mitjana edat i en persones d'edat avançada. Cal evitar els antihistamítics de primera generació pels seus efectes anticolinèrgics⁴⁸ i valorar els fàrmacs amb càrrega anticolinèrgica que ja pren el pacient abans de prescriure'n. En pacients d'edat avançada, els antihistamítics de segona generació es poden administrar sense necessitat d'ajustar la dosi si el pacient no té problemes d'insuficiència renal o hepàtica. En qualsevol cas, és important revisar de manera periòdica la medicació d'aquests pacients.

Punts clau

- Els antihistamítics s'utilitzen per millorar els símptomes causats per l'alliberament d'histamina, sigui o no de causa al·lèrgica.
- Es recomana prescriure antihistamítics de segona generació, excepte si cal l'administració parenteral, ja que només es disposa de dexclorfeniramina.
- Els antihistamítics s'han mostrat eficaços en la rinitis i la conjuntivitis al·lèrgica i la urticària. La prescripció d'antihistamítics és alta per l'elevada prevalença d'aquestes patologies en la població general. També s'utilitzen en dermatitis atòpiques i en alguns processos com la pruija cutània, les reaccions a picades d'insectes i la mastocitosi.
- L'elevada experiència d'ús amb aquests fàrmacs a la pràctica clínica suggereix que els antihistamítics de segona generació no presenten problemes de seguretat importants.
- Els principals efectes adversos dels antihistamítics són la sedació i els efectes anticolinèrgics. Aquests efectes són especialment rellevants amb els antihistamítics de primera generació.
- En pacients d'edat avançada, es recomana prioritzar fàrmacs amb una menor acció anticolinèrgica i revisar la càrrega anticolinèrgica de la resta de tractaments per minimitzar el risc d'efectes adversos.

Bibliografia

- Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1786–800.
- Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R. Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(S3):19–28.
- Seidel WF, Cohen S, Blivise 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.
- 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.
- 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.
- Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011 Dec 17;378(9809):2112–22.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(S86):8–160.
- Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139–50.
- 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.
- 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.
- 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 (Emedastine Eye Drops) Versus Levocabastine 0.05% Eye Drops in Patients With Allergic Conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):691–8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.*
- 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.
- 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.
- 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.
- LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:36–65.
- Church MK, Maurer M, Simons FER, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: A GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459–66.
- 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.
- 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.
- Matterne U, Böhrer 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.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026–45.
- 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.
- Sheikh A, Ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cocchrane systematic review. *Allergy*. 2007;62:830–7.
- 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.
- FER S. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:837–44.
- Robert L, Diego L, Casanovas M, Pellicer A, Ribes E, Rodríguez G. Carrega anticolinérgica: pensem-hi! *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2018.
- Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:753–68.
- 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.
- 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.
- Verster JC, Mets MAJ. Psychoactive Medication and Traffic Safety. *Int J Environ Res Public Heal*. 2009;6:1041–54.
- Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in drivers, aircrew and occupations of risk. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(S1):27–34.
- Dávila J, Sastre J, Bartra J, et al. Effect of H1 antihistamines upon the cardiovascular system. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(S1):13–23.
- 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.
- Anònim. Allargament de l'interval QT per fàrmacs. *Butll Groc* 2003; 14:5-8.
- Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:116–24.
- 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.
- 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(S73):243–4.
- Simons FER. Mizolastine: antihistaminic activity from preclinical data to clinical evaluation. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(S1):3–8.
- 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.
- Graff C, Struijk 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.
- 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.
- 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.
- Martos Calahorra MD, Mantilla Rivas K, Navarro Guerrero M, Negro Álvarez JM, Martínez López RM. Medicamentos antialérgicos en el embarazo y la lactancia. *Alergol Inmunol Clin*. 2004;19:174–81.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment, 2nd ed. Great Britain: Elsevier; 2007.
- 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.

Data de redacció: **Juliol 2019**

En el pròxim número: **Actualització en el tractament de l'asma greu en adults**

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

Direcció: Marta Chandre

Subdirecció: Joaquín Delgadillo

Coordinació editorial: CedimCat

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: 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 Tècnica: Ester Saperas

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica
Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament
Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

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

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

