

# Antihistamínicos

## Parte II - ¿Cuáles son las opciones y en qué basarse para elegir la mejor?

### Antihistamines

### Part II - What are the options and how to choose the best?

Dr. Pablo A. Fasano<sup>1</sup>

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(3):76-84

#### RESUMEN

Los antihistamínicos han sido usados durante los últimos 50 años y se han convertido en los medicamentos de mayor prescripción en el mundo.

En este artículo se revisa el desarrollo de nuestro conocimiento referente a la histamina en el transcurso del siglo, como mediador biológico almacenado y liberado mayormente por los basófilos y mastocitos; mediador biológico situado en diferentes tejidos corporales, y otras células, con un papel fisiológico fundamental en el control de la secreción de ácido gástrico y un papel fisiopatológico en una gama de trastornos alérgicos.

La síntesis y estudios farmacológicos de agonistas y antagonistas selectivos han establecido la existencia de cuatro tipos de receptores de histamina y antagonistas de ellos, que han encontrado muy importantes aplicaciones terapéuticas.

Debido al aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas según el Libro Blanco de Alergia (VWAO), se deben crear normas que promuevan el uso de los antihistamínicos de manera adecuada y racional. De esta manera, la correcta elección debe ser realizada de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones particulares en pacientes con algún riesgo incrementado.

El crear normas que promuevan una práctica terapéutica óptima o uso racional de dichos medicamentos. Elegirlos de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones especiales en pacientes portadores de ciertas enfermedades de riesgo a utilizarlos.

**Palabras claves:** histamina, receptores de histamina, antihistamínicos, farmacología.

#### ABSTRACT

Antihistamines have been used for the past 50 years and have become the most prescribed drugs in the world.

This article reviews the development of our knowledge concerning the histamine in the course of the century, as a biological mediator mostly stored and released by basophils and mast cells biological mediator located in different body tissues, and other cells, having a fundamental physiological role in the control of gastric acid secretion and pathophysiological role in a variety of allergic disorders.

The synthesis and pharmacological studies of selective agonists and antagonists has established the existence of four types of histamine receptor antagonists and histamine receptor found important therapeutic applications.

Power demonstrations relate most allergic diseases whose symptoms are chronic and persistent emphasis by (VWAO) White Paper on Alergia<sup>1</sup> a steady increase in allergic diseases with a prevalence of 30-40% of the world population affected at least one allergic condition, considering the most common allergic rhinitis and chronic diseases common in our modern society.

Creating standards that promote optimal therapeutic practice or rational use of such drugs. Choose them according to their efficacy, tolerability, safety, age group, situations and special precautions in patients with certain diseases risk to use.

**Key words:** histamine, histamine receptors, antihistaminics, pharmacology.

## Introducción

Continuando con la entrega anterior, se realizará una actualización sobre las diferentes opciones de antihistamínicos según su clasificación, con especial atención en las condiciones de seguridad de las diferentes drogas.

### Clasificación

De acuerdo a su permeabilidad en el sistema nervioso central (SNC), los antihistamínicos se puede diferenciar en:

**1ra generación:** clásicos o sedantes.

**2da generación** o poco sedantes.

**3ra generación** o nuevos anti-H1: metabolitos activos o enantiómeros de los de 2da generación.

### Anti-RH1 de 1ra generación

Son estructuralmente similares a la histamina, fácilmente cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) por ser altamente lipofílicos y poco selectivos, y producen a nivel del SNC sedación y alteración función cognitiva.

Dichas condiciones les da mayor susceptibilidad a cierto número de efectos adversos de diversos tipos: anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria), serotoninérgicos (aumento de peso), alfa-adrenérgicos (hipotensión) y dopaminérgicos (disquinesia,

<sup>1</sup>. Especialista universitario en Inmunología Clínica-Alergia e Inmunología-Medicina Interna. Docente Alergia-Inmunología, Cátedra Medicina y Cirugía de la UnCo. Presidente de la SAAIS. Neuquén, Argentina.

Correspondencia: [alergofas@gmail.com](mailto:alergofas@gmail.com)

tinnitus y sedación, que es el más frecuente y puede afectar a casi el 40% de los pacientes).

Presentan un inicio de acción más rápido (de unos 15 a 30 minutos).

A veces la sedación puede ser beneficiosa en casos de urticaria o dermatitis atópica, y en la mayoría de los pacientes la sedación suele disminuir después de la primera semana de tratamiento.

### Etanolaminas

Gran actividad muscarínica y serotoninérgica, y alta sedación. Mínimos efectos gastrointestinales.

- Carbinoxamina
- Clemastina
- Dimenhidrinato
- Difenhidramina
- Doxilamina

### Etilendiaminas

Efectos débiles sobre SNC, sedación moderada, importantes efectos gastrointestinales y sensibilización en la piel.

- Pirilamina
- Tripelendiamina

### Alquilaminas

Incluye a los anti-RH1 más potentes, no producen tanta somnolencia. Paradójicamente, producen estimulación del SNC, especialmente en niños.

- Maleato de clorferinamina
- Maleato de bronferinamina
- Tripolidina

### Fenotiazinas

La mayoría de este grupo son anti-RH1, pero poseen actividad anticolinérgica con importantes efectos sedantes, antimuscarínicos y antieméticos (motivo de uso). Producen fotosensibilidad.

- Prometazina

### Piperazinas

Sedación y efecto antiemético moderado. Depresores del SNC y antipruriginosos.

- Clorhidrato de hidroxicina
- Pamoato de hidroxicina
- Clorhidrato de ciclicina
- Lactato de ciclicina
- Clorhidrato de meclizina

### Piperidinas

- Azatadina
- Difetilpiralina
- Ciproheptadina

## Anti-RH1 de 2da generación

Son moléculas lipofóbicas de alto peso molecular que no cruzan la BHE con facilidad.

Tienen baja afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos y alfa-adrenérgicos.

Las dosis altas generan un impacto importante en la cascada de la inflamación.

**Alquilaminas** • Acrivastina

**Piperazinas**  Cetirizina (metabolito activo de la hidroxicina)

Oxatomida

**Piperidinas**  Astemizol

terfenadina

Loratadina

Fenindamina

Mizolastina

Ebastina

Ketotifeno

Levocabastina

**Misceláneos**  Azelastina (deriva de la flalazinona)

Presentan buena absorción por vía oral y elevada unión a proteínas plasmáticas. El inicio de acción es más lento que con los clásicos. Como se dijo anteriormente, tienen un carácter relativamente lipofóbico, por lo que atraviesan la barrera hematoencefálica con dificultad, produciendo sedación en el 2-20% de los pacientes.

Los anti-H1 de 2da generación son considerados como **1ra elección en el tratamiento de rinitis alérgica**.

Las **Guías ARIA**,<sup>1</sup> la **Guía Británica de la British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)**,<sup>2</sup> el **Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA)**<sup>3</sup> en su *present status and recommendations* y las **Guías del Grupo Respiratorio Internacional de Atención primaria (IPCRG)**<sup>4</sup> sugieren, todas ellas, la dosis recomendada y como 2da opción dosis hasta 4 veces para el tratamiento de urticaria crónica, de acuerdo con EAACI // GA2LEN // EDF // WAO.<sup>5</sup>

Sumamente impuesto el concepto de eficacia con buenos márgenes de seguridad y fuerte impacto en los HRQL (*Health-Related Quality of Life* - cuestionarios de calidad de vida como sensación subjetiva de alivio percibido por el paciente en su vida diaria).

## Anti-RH1 de 3ra generación

Son los denominados  antihistamínicos de nueva generación<sup>6</sup>, y anunciados como metabolitos activos o enantiómeros de los anti-RH2.

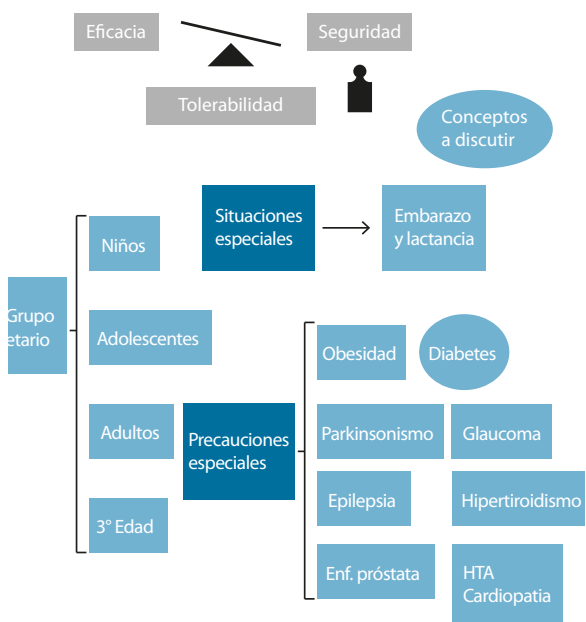
Es el grupo en el que se ha tratado más mejorar los efectos adversos que aumentar la eficacia. Para ello, deben cumplir ciertas condiciones:

1. **Propiedades antiinflamatorias** (propone un doble mecanismo de acción: como antagonista de la histamina y como antagonista del factor de activación plaquetaria, que proporcionaría mayor eficacia clínica).
2. **Falta de cardiotoxicidad.**
3. **No interacción con otros medicamentos.**

Hoy se dispone de información sobre su farmacocinética, farmacodinámica e interacción farmacológica en adultos sanos, personas mayores, niños, lactantes y otros pacientes vulnerables, incluyendo pacientes con función hepática o renal disminuida y personas de edad avanzada; y también interacciones con otros fármacos y alimentos.

- Piperazinas**     Levocetirizina
- Piperidinas**     Norastemizol
- Desloratadina
- Fexofenadina
- Rupatadina
- Otros**             Azelastina
- Epinastina,
- Bilastina (código ATC: RO6AX)

Puntos a destacar (**Figura 1**):



**Figura 1.** Usos. ¿Cómo, cuándo y por qué elegirlos?

1. Todos los antihistamínicos comparten efectos farmacológicos similares.
2. Sus efectos dependen tanto del propio paciente como del fármaco que utilizan.
3. Son consumidos en alta proporción por la población general.
4. Se prestan a la automedicación debido a su fácil acceso, muchos son de bajo costo y otros son parte de algunos OTC, como los antigripales.
5. Es importante generar una conclusión de uso.
6. No dejar de hacer una comparación con otros medicamentos ampliamente utilizados, como los esteroides tópicos/sistémicos y los LTRA, en lo que refiere en darle el lugar que debe ocupar el antihistamínico en las enfermedades alérgicas, destacándolo en los usos con resultados beneficiosos o reprimiéndolo cuando no lo es.
7. Saber elegirlos de acuerdo con la eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario y situaciones especiales.

## SNC - sedantes o no sedantes

### Consideraciones de seguridad

Uno de los problemas más relevantes en la investigación de nuevos fármacos es determinar su disponibilidad en el SNC. Actualmente se establecen normas para la predicción de este parámetro, la mayoría de ellas basadas en criterios de lipofilia (Ecker y Noe, 2006 ).<sup>6</sup>

La falta de disponibilidad en el SNC es en la mayoría de los casos debida al hecho de que la afluencia y el flujo de salida de los compuestos en el cerebro están estrictamente controlados en la barrera hemato-líquido cefalorraquídeo (BCSFB) y la barrera sangre-cerebro (BBB), formando un mecanismo muy eficaz en la regulación de la homeostasis cerebral.<sup>7</sup>

La BHE se compone de células endoteliales del cerebro que se alinean en el lumen de los capilares del cerebro. En comparación con el endotelio de la periferia, casi no posee fenestraciones, muestra una actividad pinocítica reducida y el transporte paracelular se encuentra restringido debido al cierre de los contactos célula-célula mediado por las proteínas de unión (Abbott, 2006).<sup>8</sup>

Además del sellado del espacio paracelular que restringe principalmente el transporte de moléculas hidrófilas, las proteínas transportadoras de flujo de salida así como las enzimas metabólicas en las células endoteliales pueden evitar la entrada de sustancias más lipofílicas en el SNC (Neuhaus y Noe, 2009).<sup>9</sup>

Se origina así un sistema de tráfico complejo, en el que el ingreso juega un papel crucial. Por ejemplo, el 20-40% de los pacientes epilépticos que sufren epilepsia refractaria son resistentes a la terapia con medicamentos debido a que los compuestos no son capaces de superar el ingreso (Bennani y Noe, 2009).<sup>10</sup>

La utilidad de modelos *in vitro* como herramientas en el descubrimiento de fármacos se evaluó en un modelo de Transwell establecido sobre la base de la línea celular porcina PBMEC/C1-2, que fue capaz de diferenciar entre las propiedades de transporte de drogas antihistamínicas de primera y segunda generación. Los antihistamínicos de primera generación pueden penetrar la BHE y actuar en el SNC, mientras que la entrada en el SNC de los antihistamínicos de segunda generación está restringida por las bombas de eflujo como la P-glicoproteína (P-gp) situadas en las células endoteliales del cerebro.

Los antihistamínicos de primera generación muestran varios efectos secundarios en el sistema nervioso central, como somnolencia, alteración del estado de ánimo y disminución de la vigilia y los rendimientos cognitivo y psicomotor (Kay y Harris, 1999).<sup>11</sup> Por el contrario, la segunda generación de antihistamínicos no causa graves efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso central.

Un año después (de 1944)<sup>12</sup> de que se puso a disposición para uso humano la primera molécula antihistamínica, la somnolencia se informó como uno de los principales efectos adversos de esta clase de medicamentos. Al bloquear la actividad de la histamina en el cerebro, los FGAH interfieren con su función reguladora de muchas funciones del cerebro, tales como el ciclo circadiano sueño-vigilia, atención, memoria, aprendizaje, balance hídrico, regulación del apetito, control de la temperatura corporal, control del sistema cardiovascular, mediación de la liberación de la tensión desencadenada por la acetilcolina y endorfinas en la hipófisis.<sup>13</sup>

La estimulación de RH1 en cerebro (Br-RH1) por la histamina conduce a efectos muy diferentes relacionados con su papel en la regulación del ciclo sueño-vigilia (despertar), el apetito, la estimulación de las funciones cognitivas (memoria y aprendizaje), convulsiones, comportamiento agresivo y las emociones.

En contraste, la inhibición de actividad de la histamina a nivel Br-RH1 puede tener algunos efectos ansiolíticos favorables, sin embargo, más a menudo esto está acompañado de efectos desfavorables como el aumento de la somnolencia diurna, problemas de memoria y aprendizaje, disminución de la atención, aumento de peso.<sup>14</sup>

Curiosamente, la impregnación de Br-RH1 utilizando gotas para los ojos que contienen ketotifeno, ha informado un ingreso y ocupación aproximadamente del 50%, mientras que las de olopatadina fue casi cero, proporcionando evidencia por primera vez de que al ojo los de 1ra generación son potencialmente inductores significativos de efectos sedantes.<sup>15,16</sup>

Los antihistamínicos de 2da generación demostraron selectividad mejorada del receptor H1 periférico (menos efectos secundarios en los receptores de acetilcolina mus-

carínicos), disminución de efectos secundarios adversos sobre el SNC, propiedades antialérgicas adicionales aparte de antagonismo de histamina y el no aumentar los efectos del sistema nervioso central combinados con alcohol o diazepam (Simons, 1994; Meltzer, 1990).<sup>17,18</sup>

Sin embargo, la administración de alta dosis o sobredosis de algunos antihistamínicos de 2da generación, como la terfenadina y el astemizol, puede dar lugar al riesgo de efectos secundarios cardíacos como los intervalos QTc prolongados o *torsade de pointes* (Handley, 1998; Meeves y Appajosyla, 2003; Gonzales y Estes, 1998).<sup>19,20</sup>

Dentro de la investigación y desarrollo de medicamentos en la etapa preclínica, el tema más destacado es el de los *biomarcadores*. Esta fase de desarrollo preclínico se basa sobre todo en los parámetros farmacodinámicos, por ejemplo, afinidad por el receptor, mientras que las propiedades farmacocinéticas y toxicidad siguen siendo parte de la fase de desarrollo.

Hay numerosos transportadores de salida que están presentes en el pasaje de la BCSFB, por ejemplo, la proteína ATP-dependiente de drogas de transporte P-glicoproteína (P-gp) y los polipéptidos de transporte de aniones orgánicos (OATP), que pueden transportar activamente una variedad de moléculas de fármacos grandes en el torrente sanguíneo sistémico, lo que impide su penetración en el cerebro, y sólo permite el ingreso al SNC de pequeñas moléculas lipofílicas de la circulación sistémica.

En el caso de los antihistamínicos, los transportadores de salida y, especialmente, de P-gp se han informado en el desempeño de un papel importante en su absorción intestinal y su capacidad para penetrar a través de la BHE en el cerebro.

La P-gp es codificada por el gen de multirresistencia resistencia 1 (MDR1) y se expresa en diversos tejidos humanos, por ejemplo, las células endoteliales en capilares cerebrales, epitelio del intestino delgado, capilares biliares de los hepatocitos, túbulos renales proximales, la mucosa nasal.

La funcionalidad de la P-gp PBMEC/C1-2 de células cultivadas en elementos filtrantes Transwell fue demostrada por estudios de transporte con la P-gp sustrato rodamina 123 y la P-gp bloqueador de verapamilo.

Estudios posteriores del transporte de fármacos con la primera generación de antihistamínicos (prometazina, difenhidramina y feniramina) y la segunda generación de antihistamínicos (astemizol, cetirizina, fexofenadina y loratadina) se llevaron a cabo en cada sustancia individual, así como en los estudios de grupo.

Los resultados se normalizaron con el diazepam, un estándar interno para la ruta de transporte transcelular. Más aún, se investigaron los efectos después de la adición de P-gp inhibidor de verapamilo.

Feniramina es un antihistamínico de primera generación con más rápida impregnación, seguida de difenhidramina, diazepam, prometazina, y la segunda generación de antihistamínicos cetirizina, fexofenadina, astemizol y loratadina refleja la acreditación en el ranking de la permeabilidad *in vivo* también.

El verapamilo incrementa las posibilidades de transporte de todos los antihistamínicos de segunda generación, lo que sugiere la participación de la P-gp durante su penetración.

La clasificación después de la adición de verapamilo cambió significativamente; sólo fexofenadina y cetirizina penetraron más lento que el diazepam, patrón interno, en la presencia de verapamilo.

### Puntos a evaluar para considerar a un fármaco como sedante

1. Incidencia de somnolencia subjetiva. Es la percepción individual de cada individuo con el consumo de los antihistamínicos donde juega particularmente las reacciones adversas que se podrían entender de acuerdo con su idiosincrasia a la respuesta, o realmente al efecto sedativo propio del antihistamínico.
2. Objetivación de las alteraciones cognitivas y las funciones psicomotoras.
3. PET (tomografía por emisión de positrones) para evaluación de ocupación de RH1, mediante un examen de neurotransmisión.<sup>21</sup>

Es una técnica de imágenes cerebrales altamente sensible y avanzada, que permite el examen no invasivo de la neurotransmisión química en el cerebro humano vivo y se puede utilizar para calcular la potencia de unión de diversas moléculas a los Br-RH1.

También ha hecho posible examinar los cambios de densidad en RH1 causadas por el envejecimiento y los trastornos neuropsiquiátricos. Se ha utilizado para la investigación en pacientes con accidente cerebrovascular, epilepsia, tumores malignos, demencias, esquizofrenia, así como en los estudios básicos de la neurotransmisión sináptica y del efecto del envejecimiento sobre el sistema histaminérgico de la neurona.<sup>22</sup>

El potencial de un antihistamínico para impedir la conducción y el rendimiento psicomotor es importante.

Las consideraciones de seguridad relacionadas con la conducción y el manejo de maquinaria, por ejemplo, dependerán en gran medida de las funciones de percepción del estado de alerta, cognitivo, psicomotor, con implicancias en la vida profesional y cotidiana.

Los datos de los estudios que utilizan objetivos cognitivos estandarizados y pruebas psicomotrices, tiempo de reacción de elección y fusión del parpadeo, imágenes fun-

cionales del cerebro (PET), los estudios neurofisiológicos (prueba de latencia múltiple del sueño) y las pruebas reales de conducción (tiempo de reacción del freno y posición lateral desviación estándar) han demostrado consistentemente que los FGAH perjudican dispersando la atención y las tareas de vigilancia, la capacidad de conducción, tanto después de dosis únicas como de dosis repetidas.<sup>23</sup>

Los datos tienden a mostrar que los SGAH más recientes, como desloratadina,<sup>24</sup> ebastina,<sup>25</sup> levocetirizina<sup>26</sup> y rupatadina,<sup>27</sup> presentan de manera consistente falta de efectos de reducción.

La cetirizina,<sup>28</sup> por ejemplo, ha demostrado en algunos exámenes para el manejo de vehículos un potencial deterioro de performance en la conducción, mientras que tales informes aún no han aparecido para su enantiómero activo y sucesor, la levocetirizina.

El Consejo Internacional de Alcohol, Drogas y Seguridad vial (ICADTS, <http://www.icadts.nl>) es una organización sin fines de lucro e independiente que tiene el objetivo de reducir la mortalidad y morbilidad debido al mal uso de alcohol y drogas por parte de los operadores de vehículos en todos los modos de transporte.<sup>29</sup>

El ICADTS ha establecido un sistema de clasificación que podría ser utilizado para indicar si es o no seguro conducir un automóvil cuando se utiliza una droga psicoactiva específica, y esta posición no se limita sólo a los antihistamínicos. Los fármacos se clasifican en grupos I, II y III.

Para hacer más fácil la interpretación de las categorías, ICADTS ha propuesto una comparación con la concentración de alcohol en la sangre (BAC), es decir, el deterioro cognitivo de medicamentos de la categoría III es similar a la del alcohol >0,8 g/l (>0,8%), mientras que los de la categoría II tienen una deficiencia equivalente con los niveles de alcohol en sangre de 0,5-0,8 g/l (0,5-0,8%). Y los de categoría I, con los de BAC <0,5 g/l (<0,5%).

Como era de esperar, la mayor parte de los FGAH se clasifican en la categoría III (más perjudiciales y potencialmente peligrosos) o categoría II (efectos moderados).<sup>29,30</sup>

En un interesante estudio<sup>31</sup> se ha descrito que la ingesta de difenhidramina produce una alteración en la capacidad de conducir vehículos superior a una ingesta de alcohol suficiente para dar valores del 0,1%. En este mismo trabajo se observó que la fexofenadina producía el mismo efecto sobre la capacidad de conducción que el placebo.

Los pilotos comerciales y militares de avión tienen prohibido el uso de antihistamínicos de 1ra generación antes o durante los vuelos. Se ha comunicado un aumento de las concentraciones de estas sustancias en cadáveres de pilotos después de accidentes aéreos.<sup>32</sup> Por otro lado, en otro estudio se ha encontrado que la fexofenadina y la loratadina parecen ser los antihistamínicos más seguros en las personas que desempeñan actividades que requieren un nivel elevado de seguridad.<sup>33</sup>

Curiosamente, las únicas moléculas del grupo SGAH que caen en la categoría II son cetirizina y mizolastina. Todos los demás SGAH, incluyendo levocetirizina, el enantiómero activo de la cetirizina, se encuentran en la que menos perjuicio causa, que es la categoría I (azelastina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina).

## Interacciones con otros medicamentos

### Consideraciones de seguridad

Generalmente son bajas, de acuerdo con la frecuencia de uso. El antihistamínico ideal:

- ☒ no debería afectar la función de isoenzima CYP P450,
- ☒ no debería desplazar las proteínas unidas a medicamentos,
- ☒ no debería afectar los mecanismos de transporte activo P-gp (P-glicoproteína), importantes en la absorción y la excreción del fármaco.

Curiosamente, los medicamentos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides orales o inhalatorios utilizados para el tratamiento del asma, potencialmente podrían aumentar los niveles plasmáticos de algunos antihistamínicos orales mediante la inhibición del metabolismo hepático mediado por el citocromo P450 y de la P-gp en el intestino, el hígado o el cerebro.

*In vivo*, estudios<sup>34,35</sup> han informado que la prednisolona y el macrólido roxitromicina mejoran la biodisponibilidad oral de loratadina y postularon que ello podría obedecer a la inhibición del metabolismo de la loratadina mediado por el CYP450 o del flujo de salida de la molécula por la P-gp, que conducen a un aumento de los niveles plasmáticos del antihistamínico. Del mismo modo, en otro estudio *in vivo*,<sup>36</sup> el verapamilo, un tipo L-bloqueador de canal de calcio, ha demostrado prolongar la presencia de desloratadina en los tejidos del cerebro, que podría ser debido a la inhibición del cerebro de la P-gp.

En el tratamiento con verapamilo ha sido reportado el aumento significativo de la concentración plasmática de fexofenadina en los seres humanos, probablemente a través de la inhibición de la P-gp.<sup>37</sup>

## Sistema cardiovascular

### Consideraciones de seguridad

Los primeros informes de prolongación del QT y *torsades de pointes* tras la administración de terfenadina y astemizol (de los primeros SGAH) llamaron la atención de la FDA y las regulaciones europeas, por lo cual ahora casi todas las nuevas moléculas requieren control estricto antes de su aprobación.

La terfenadina y el astemizol han sido retirados del mercado; se cree que todos los antihistamínicos disponibles en la actualidad están libres de efectos cardiovasculares clínicamente significativos. Estos incidentes se han producido sobre todo cuando los niveles plasmáticos de la droga estaban incrementados de manera significativa, es decir, en los casos en que la dosis recomendada se había superado en gran medida y se sabía que los medicamentos concurrentes podían inhibir enzimas hepáticas del citocromo P450 (por ejemplo, imidazol, antifúngicos, antibióticos macrólidos), o en los casos de función hepática alterada, de metabolizadores lentos, de pacientes con síndrome de QT largo congénito conocido, y otros factores predisponentes que llevan a una mayor concentración plasmática máxima del antihistamínico.

Se sabe que la mayoría de los antihistamínicos modernos disponibles en la actualidad, con la excepción de cetirizina, fexofenadina y levocetirizina, son metabolizados ampliamente a través del sistema hepático del citocromo P450 CYP3A4.

Un riesgo potencialmente más alto puede existir también en pacientes que metabolizan ciertos antihistamínicos más lentamente que la población general. Por ejemplo, el 7% de la población general y el 20% de la población afroamericana tienen dificultades en la conversión de desloratadina a su metabolito activo y son, por lo tanto, más propensos a ser susceptibles a un aumento de los niveles sanguíneos, según la dosis, relacionado con un evento adverso.<sup>38</sup> La vida media de la desloratadina en estos pacientes ha sido estimada en 4.100 horas en comparación con las 27 horas comunicadas de la metabolización normal.<sup>39</sup>

Aunque no se han comunicado signos de cardiotoxicidad en metabolizadores lentos, se recomienda tener precaución con estos pacientes y también cuando se conocen medicamentos concomitantes con potenciales efectos cardiovasculares.

## Pediatría

### Consideraciones de seguridad

Los antihistamínicos no deben administrarse a prematuros o neonatos a término, ya que existe mayor riesgo de que aparezcan efectos en el SNC.

La cetirizina y la fexofenadina han sido aprobadas por la FDA para uso pediátrico, pero nunca vehiculados con algunos zumos como el de pomelo porque producen cierto grado de reducción de la biodisponibilidad por interacción en la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación para medicamentos, pues serían sustratos inhibidores de este.

Por regla general, en niños con edades comprendidas entre los 6 y 12 años, la dosis habitual recomendada es la mitad de la del adulto, y en niños de 12 años o más, la dosis es igual que la del adulto.

Las Guías ARIA han reconocido que muchos medicamentos antialérgicos que se prescriben al niño pequeño no son adecuadamente utilizados en la población pediátrica. Los cambios del desarrollo en la infancia y la niñez hacen que la absorción de la medicación, distribución, metabolismo y excreción sean muy diferentes a los del organismo adulto. Particularmente importante es el peligro de efectos adversos que implican deterioro del crecimiento y desarrollo cognitivo.

El uso de algunos (principalmente los FGAH) se basa en extrapolaciones de datos obtenidos de farmacología clínica en adultos y adolescentes más que en datos obtenidos directamente de estudios en niños, especialmente preescolares y lactantes.

La totalidad de las guías de tratamiento actuales en el ámbito de la rinitis alérgica y alergias de piel no recomiendan el uso de FGAH. Estos no se debe administrar a los niños debido a sus propiedades sedantes, que pueden empeorar los problemas de aprendizaje asociados a la rinitis alérgica.<sup>40</sup>

Además, aunque los FGAH son ampliamente prescriptos para los niños y son de fácil obtención como medicamentos de venta libre, nunca han sido adecuadamente estudiados en el grupo de edad pediátrica.<sup>41</sup>

Particularmente, la preocupación es el hecho de que muchos FGAH se encuentran en numerosas combinaciones para la tos y formulaciones para resfriados.

Debido a los problemas de seguridad bien documentados con los FGAH, combinados con la falta de eficacia clínica establecida, diversas autoridades reguladoras internacionales han advertido el mal uso de medicamentos para la tos y resfriados.<sup>42</sup>

Esta acción regulatoria es apoyada por la falta de pruebas suficientes para el uso de FGAH en estos productos. Además de ser utilizado con frecuencia para tratar la tos y el resfriado común en niños, los FGAH se usan en ocasiones como auxiliares para dormir.

Algunos estudios han demostrado también su falta de eficacia para este uso.

El estudio TIREC,<sup>43</sup> realizado en 44 niños con edades entre 6 a 15 meses, tuvo que ser interrumpido prematuramente debido a que la difenhidramina no fue más eficaz que el placebo: sólo 1 de los 22 niños que recibían difenhidramina tuvo mejoría frente a 3 de 22 que recibieron placebo. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la difenhidramina no era más eficaz que el placebo para reducir el despertar nocturno o mejorar el contenido de los padres en general con el sueño de los bebés.

En contraste, la mayoría de los SGAH han sido ampliamente estudiados en niños mayores de 6 meses y niños de corta edad, y se ha informado que tienen un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Los estudios más lar-

gos con antihistamínicos en la población pediátrica son el tratamiento precoz del niño atópico del Comité Asesor<sup>44,45</sup> y de Prevención Temprana de Asma en los Niños Atópicos (EPAAC)<sup>46</sup> con cetirizina y levocetirizina, respectivamente. Ambos estudios, aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo, tuvieron un período de tratamiento continuo de 18 meses. Tanto cetirizina y levocetirizina no cambiaron los patrones de crecimiento y desarrollo, no influyeron en la estatura, la masa corporal, la motricidad gruesa y fina, el habla y el lenguaje, ni tampoco hubo cambios hematológicos en pruebas bioquímicas, ni eventos neurológicos y del comportamiento. La proporción de eventos adversos por el tratamiento, según lo descrito por los investigadores fue similar que entre los grupos placebo. Un estudio a largo plazo con otro SGAH, fundado en el manejo profiláctico de los niños en situación de riesgo para las infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas, llamado estudio PREVENTIA,<sup>47</sup> arrojó que el tratamiento con loratadina durante 12 meses no condujo a cambios en ninguno de los parámetros de seguridad, en el desarrollo psicomotor, y no se asoció con eventos cardiovasculares.

## Embarazo y lactancia<sup>48-51</sup>

### Consideraciones de seguridad

Durante la gestación se producen cambios fisiológicos que hacen de la rinitis una condición común, referida como obstrucción nasal agravada por el embarazo.

Los anti-RH1 pueden atravesar la placenta.

Por razones éticas, los estudios prospectivos aleatorizados en mujeres embarazadas son difíciles de realizar y la mayoría de los datos disponibles proviene de animales de laboratorio y en estudios *in vitro*.

Los fármacos que bloquean los canales de potasio IKr del corazón tienen el potencial de causar hipoxia y efectos teratogénicos en el feto.

El ejemplo más cercano fue con el astemizol como bloqueador IKr, disminución del ritmo cardíaco embrionario, generación de arritmias y defectos digitales en el feto.

En respuesta a la tragedia de la talidomida, la FDA implementó requisitos de etiquetado en el año 1979 con el objetivo de proporcionar información basada en la evidencia sobre el uso de medicamentos durante el embarazo.

Para ello clasifica de 1 a 5 categorías en función de la ausencia o presencia de datos sobre la seguridad de uso durante el embarazo, el tipo de población de estudio, y resultados de los mismos.

Los más utilizados pertenecen a la categoría B (ningún daño en feto de animales, no hay estudios disponibles en humanos), en la que se ubican cetirizina, clemastina, clorfeniramina, difenhidramina, levocetirizina y loratadina.

Le sigue en utilidad, según su ecuación riesgo/beneficio, los que pertenecen a la categoría C (daño demostrado en feto animal, sin estudios disponibles en humanos), en la que se ubican bepotastina, desloratadina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, olopatadina.

Como es de suponer, no cualquier droga califica para riesgo categoría A, y los antihistamínicos siguen igual regla. En la lactancia, es poco lo que se excreta de los SGAH en leche materna, por lo cual los efectos adversos en los lactantes son poco probables.

## Conclusión

En los últimos años la investigación farmacológica ha generado compuestos con mayor potencia, mayor du-

ración de acción, inicio de acción más rápido y mejor perfil de seguridad. Está en nosotros la elección de uso en cada paciente candidato a recibir este grupo de medicamentos, analizando situaciones especiales que generen una prescripción eficaz y con bases fundadas en seguridad.

Esta revisión bibliográfica en la temática ha construido el camino para una mejor comprensión, siguiendo los pasos históricos de los antihistamínicos con hechos destacados, con errores y aciertos.

No tengo palabras para agradecer a los responsables de la editorial que se interesaron en el tema desarrollado y por tantas horas de empeño y diversión que me ha generado su construcción, así como el placer de compartirlo con ustedes.

## Bibliografía

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476.
2. Angier E, Willington J, Scadding G, et al. British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) Standards of Care Committee. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim Care Respir J* 2010;19:217-222.
3. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER, Tagliatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1305-1324.
4. Price D, Bond C, Bouchard J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2006;15:58-70.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-1443.
6. Ecker GF, Noe CR. In silico prediction models for blood-brain barrier permeation. In: Dermietzel R, Spray DC, Nedergaard M, (eds.) *Blood- brain barriers: from ontogeny to artificial interfaces*, Volume 1. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA; 2006 pp. 403-428.
7. Neuhaus W, Mandikova J, Pawlowitsch R, et al. Blood-brain barrier *in vitro* models as tools in drug discovery: Assessment of the transport ranking of antihistaminic drugs. *Pharmazie* 2012;67:432-439.
8. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:41-53.
9. Neuhaus W, Stessl M, Strizsik E, et al. Blood-brain barrier cell line *PBMEC/CI-2* possesses functionally active P-glycoprotein. *Neurosci Lett* 2010;469:224-228.
10. Bannani B, Noe CR. Drug transporters in health and disease. In: Ecker G, Chiba P (Eds.) *Transporters as Drug Carriers: Structure, Function, Substrates*:2009; 44 (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Wiley- VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, pp. 383-413.
11. Kay GG, Harris AG. Loratadine: a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 147±150.
12. Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy* 2000;55:17-27
13. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-466.
14. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002;72:409-414.
15. Zhang D, Shibuya K, Tashiro M, et al. Potential central sedative effect of antihistamine eye-drops: histamine H1 occupancy measured by positron emission tomography. *J Pharmacol Sci* 2011;115(Suppl 1):221P.
16. Salminen L. Review: systemic absorption of topically applied ocular drugs in humans. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:243-249.
17. Meltzer EO. Antihistamine- and decongestant-induced performance decrements. *J Occup Med* 1990;32:327-334.
18. Simons FER. H1-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Saf* 1994;10:350-380.
19. Handley DA, Magnetti A, Higgins AJ. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Expert Opin Investig Drugs* 1998;7:1045-1054.
20. Gonzales MA, Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36: 292-300.
21. Yanai K, Zhang D, Tashiro M, et al. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:613-622.
22. Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* 2007;113:1-15.
23. Jauregui I, Mullol J, Bartra J, et al. H1 antihistamines: psychomotor performance and driving. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(Suppl 1):37-44.
24. Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, et al. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:307-313.
25. Brookhuis KA, De Vries G, De Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:67-70.
26. Verster JC, de Weert AM, Bijtjes SI, et al. Driving ability after acute and subchronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;169:84-90.



27. Vuurman E, Theunissen E, van Oers A, et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:289-297.
28. Ramaekers JG, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:363-369.
29. Verster JC, Mets MAJ. Psychoactive medication and traffic safety. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:1041-1054.
30. 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.
31. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine and alcohol in driving performance: a randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med* 2000;132:354-363.
32. Soper JW, Chatuverdi AK, Canfield DV. Prevalence of chlorpheniramine in aviation accident pilot fatalities 1991-1996. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:1206-1209.
33. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with non-sedating antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000;320:1184-1186.
34. Li C, Kim M, Choi JS. Effects of prednisolone on the pharmacokinetics of loratadine after oral and intravenous administration of loratadine in rats. *Arch Pharm Res* 2010;33:1395-1400.
35. Li C, Kim CS, Yang JY, et al. Effects of roxithromycin on the pharmacokinetics of loratadine after oral and intravenous administration of loratadine in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008;33:231-236.
36. Katta A, Dhananjeyan M, Bykowski C, et al. Verapamil, but not probenecid, co-administration can convert desloratadine to a sedating antihistamine in mice. *Drug Metab Lett* 2007;1:7-11.
37. Yasui-Furukori N, Uno T, Sugawara K, et al. Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:17-23.
38. Kraft W, Blum RA, Frick GS, et al. Pharmacokinetics of multiple oral doses of desloratadine and fexofenadine in a population of healthy adults identified phenotypically as desloratadine slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:P45.
39. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19-23.
40. Scadding G. Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments. *Paediatr Drugs* 2008;10:151-162.
41. Del Cuvello A, Sastre J, Montoro J, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(Suppl 2):28-40.
42. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *J Paediatr Child Health* 2012;48:91-98.
43. Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, et al. The trial of infant response to diphenhydramine: the TIRED study - a randomized, controlled, patient-oriented trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:707-712.
44. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):433-440.
45. Stevenson J, Cornah D, Evrard P, et al. Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2002;52:251-257.
46. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-542.
47. Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1665-72.
48. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19-23.
49. Kallén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-52.
50. Boothby LA, Doering PL. FDA labelling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001;35:1485-89.
51. So M, Bozzo P, Inoue M, et al. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician* 2010;56:427-29.