

Uso de antihistamínicos en las infecciones respiratorias

Use of antihistamines in respiratory-track infections

Uso de anti-histamínicos em infecções respiratórias

Karina Malán¹, Federico Garafoni², Valeria Le Pera³

Introducción

Los antihistamínicos son uno de los grupos farmacológicos más utilizados mundialmente, al ser además de muy fácil acceso. Estos fármacos están constituidos por grupos moleculares estructuralmente similares a la histamina; este concepto es clave para su interpretación y aplicación clínica en relación con los efectos deseados y adversos.

Si bien son prescritos en el tratamiento de la rinitis alérgica, urticaria e incluso en el asma, su seguridad y eficacia no se ha comprobado en niños pequeños. En otros casos, según el fármaco, la forma de presentación, el motivo de su indicación o la duración del tratamiento, su uso puede no estar recomendado en niños menores de 6 años.

Actividad fisiológica de la histamina

La histamina (aminoetilimidazol β) es una amina biógena con propiedades pleiotrópica que determina un espectro de efectos en el sistema nervioso central (SNC), se comporta como neurotransmisor, también interviene en la modulación endocrina mediando la secreción ácida gástrica⁽¹⁻³⁾.

El principal sitio de síntesis y almacenamiento de histamina ocurre a nivel de las células cebadas, y su precursor es la histidina. Esta es metabolizada por la enzima L-histidina descarboxilasa e hidrolizada por la N-metiltransferasa y diaminoxidasa para ser posteriormente almacenada en gránulos, de los cuáles es liberada mediante diferentes procesos de transporte celulares. A nivel de SNC, mucosa gástrica y epidermis se puede ob-

servar secreción continua sin almacenamiento previo⁽¹⁻³⁾.

La histamina liberada interactúa con las estructuras receptoriales en unidades efectoras. Actualmente se conocen cuatro receptores para histamina: H1, H2, H3 y H4, estos son de tipo metabotrópico y por ello asociada a proteínas G, responsables de los diferentes perfiles de efectos en las estructuras efectoras. El receptor H1 media la contracción del músculo liso, el aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación y el receptor H2 media la estimulación gástrica y cardíaca⁽¹⁻⁴⁾ (tabla 1).

Los antihistamínicos antiH1 farmacodinámicamente se comportan como agonistas inversos, por lo que disminuyen la actividad constitutiva receptorial y compiten con la histamina al favorecer la expresión del receptor en estado inactivo. En tanto que la interacción de histamina con el receptor induce una conformación totalmente activa, la interacción con antihistamínicos genera una conformación inactiva⁽¹⁻³⁾.

En términos generales, los antihistamínicos antiH1 poseen un perfil farmacológico y aplicaciones terapéuticas similares, de modo que sus efectos son predecibles a partir del conocimiento de la acción de la histamina⁽¹⁻³⁾.

Desde el punto de vista molecular, los antihistamínicos se clasifican según su estructura química en los siguientes grupos: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, piperazinas, fenotiazinas y piperidinas. Esta clasificación carece de aplicabilidad en la práctica clínica, por lo que resulta más práctico clasificarlos en generaciones: primera generación o clásicos y segunda generación⁽¹⁻³⁾ (tabla 2).

1. Asistente Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Asistente Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de interés.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

doi: 10.31134/AP.92.S2.3

Tabla 1. Efectos mediados por la histamina

Parénquimas	Efectos mediados por la histamina	Receptor
Músculo liso vascular	Dilatación de los vasos de resistencia, aumento de la permeabilidad capilar y disminución de la presión arterial. Activación eNOS y difusión de NO al músculo liso vascular.	H1
	Activa APMc/PKA del músculo liso, relajación lenta y sostenida.	H2
Músculo liso extravascular	Contracción.	H1
	Relajación.	H2
Corazón	Cronotrópico e inotrópico positivo.	H2
	Reducción de la conducción auriculoventricular.	H1
Terminaciones nerviosas periféricas	La estimulación de estas a nivel de la epidermis ocasiona prurito.	H1
	En la dermis dolor y prurito.	H1
	También contribuye al eritema de la triple respuesta de Lewis y a la broncoconstricción.	H1
Glándulas	Secreción de pepsina y HCl en la mucosa gástrica. Independiente de la gastrina y el sistema nervioso parasimpático.	H2
SNC	Memoria, actividad cognitiva, ciclo sueño-vigilia, control secreciones endocrinas.	H1, H2, H3 y H4

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; NO: óxido nítrico; AMPc/PKA: adenosín monofosfato cíclico/Proteína quinasa A ; HCl: ácido clorhídrico; SNC: sistema nervioso central

Antihistamínicos de primera generación o clásicos

La mayoría de los antihistamínicos de primera generación derivan de una molécula madre similar en estructura a la de los antagonistas muscarínicos, antipsicóticos o antihipertensivos (antagonistas alfa 1). Por esta razón suelen presentar interacciones con las estructuras receptoriales antes mencionadas y se observan efectos antimuscarínicos, antidopaminérgicos, antiserotoninérgicos e incluso hipotensión por antagonismo alfa. Básicamente este grupo se caracteriza por presentar baja selectividad por los receptores H1.

Su principal inconveniente reside en la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) e interferir en diferentes tipos de neurotransmisores, originando su característico efecto sedante.

La baja selectividad por H1, además de vincularse con el potencial perfil de efectos adversos, ha provisto a los antihistamínicos de primera generación de otros nichos terapéuticos: cinetosis, antiemético y síndrome serotoninérgico leve a moderado⁽¹⁻⁵⁾.

Antihistamínicos de segunda generación

Este grupo se caracteriza por presentar gran selectividad por los receptores H1 y poca capacidad de modulación sobre otros receptores. Estas propiedades en adición a la menor capacidad para atravesar la BHE les brinda un menor perfil sedativo. Este grupo de

antihistamínicos se introdujo en la década de 1980 con terfenadina, la cual se ha discontinuado dada la presentación de efectos adversos cardiovasculares (prolongación del intervalo QT). Posteriormente se incorporaron loratadina, ebastina, bilastina, etc., que se caracterizan por presentar perfiles farmacológicos similares. De forma concomitante y con la finalidad de mitigar los efectos adversos de los primeros fármacos de este grupo comenzaron a comercializarse sus metabolitos activos, como fexofenadina (terfenadina) y desloratadina (loratadina), estrategia que no garantiza disminuir los potenciales eventos adversos mencionados⁽¹⁻⁵⁾.

Farmacocinética

Todos los antihistamínicos presentan adecuada absorción oral, pero con biodisponibilidad inferior al 50%, dado su importante efecto de primer paso hepático. La mayoría son metabolizados por CYP3A4, hecho a considerar principalmente con los antihistamínicos de segunda generación que pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco (terfenadina, no así su metabolito activo fexofenadina, y astemizol ya retirados del mercado). También se comportan como inductores de los CYP450 lo que facilita su propio metabolismo.

En general alcanzan la $C_{máx}$ a las 2-3 horas y su efecto se mantiene aproximadamente por 4-6 horas, distribuyéndose ampliamente por el organismo hasta el SNC. Los antihistamínicos de segunda generación

Tabla 2. Clasificación de los antihistamínicos

Grupo químico	Anti H1 1ª generación o clásicos	Anti H1 2ª generación
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Carbinoxamina Clemastina	
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelenamina Oxatomida Antazolina	
Alquilaminas	Clorfeniramina Dexclorfeniramina Dimentindeno Doxilamina Triprolidina	
Piperazinas	Clorciclizina Hidroxizina Meclozina Oxatomida	Cetirizina Levocetirizina
Fenotiazinas	Dimetotiazina Prometazina Tietilperazina Trimeprazina	Mequitazina
Piperidinas	Ciproheptadina Ketotifeno	Azatadina Ebastina Fexofenadina Loratadina Terfenadina Desloratadina Bilastina Levocabastina Mizolastina
Varios	Cinarizina Fenindamina Pizotifeno	Azelastina Levocarbastina Rupatadina

Tabla 3. Disponibilidad de antihistamínicos en Uruguay

Principio activo	Marca comercial
Primera generación o clásico	
Clorfeniramina Dexclorfeniramina	Kalitron® Hibernyl® Disaler®
Difenhidramina	Klonadryl® Benadryl E® (guaifenesina)
Hidroxicina	Ataraxone® Hidroxin®
Ketotifeno	Ketonal® Ventirene®
Prometazina	Fenergan®
Segunda generación	
Cetirizina Levocetirizina	Cetirizina AGAM® Histacetin® Zyrtec® Histaplen® Levocet®
Loratadina Desloratadina	Alerfast® Flodin® Loratil® Loratadina® Mailen® Delorat® Cipran® Desloratadina®
Fexofenadina	Allegra® Alerfedine® Anafil® Hexaler®
Epinastina	Enastin®

Fuente: Farmanuario Uruguay, 2021.

se caracterizan por no atravesar la BHE y presentan una duración de acción de 12-24 horas, lo que permite que se administre una vez al día. Las concentraciones máximas de estos en la piel persisten incluso después del descenso plasmático. Tienden a ser eliminados más rápidamente por niños que en adultos con hepatopatía grave. La gran mayoría de los antihistamínicos presenta eliminación renal.

Tienen la capacidad de atravesar la placenta, por lo que deben usarse con precaución en el embarazo⁽¹⁻³⁾.

Eventos adversos de los antagonistas H1

- Sistema nervioso central: sedación, mareos, tinnitus, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplo-

pía, euforia, nerviosismo, insomnio, temblores.

- Digestivo: anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, epigastralgia.
- Piel: dermatitis alérgica fiebre medicamentosa, fotosensibilización.
- Hematológicos (raros): leucopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis.
- Anticolinérgicos (primera generación): pueden producir xerostomía, sequedad de las vías respiratorias, retención de orina.
- Cardiovasculares: taquicardia, hipertensión o hipotensión (sobre todo las fenotiazinas que producen antagonismo alfa adrenérgico). Dentro de los eventos graves existen reportes de torsade des pointes, en principio con astemizol y terfenadi-

na. Los casos que incluyen este último también asociaban macrólidos. No se puede descartar que dicho fenómeno constituya un efecto de grupo⁽¹⁻³⁾.

Evidencia científica en relación con el uso de antihistamínicos en las infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias son enfermedades pediátricas extremadamente comunes, y los antihistamínicos, al ser de venta libre, están disponibles para su uso de forma indiscriminada.

La literatura reporta que algunos virus respiratorios podrían inhibir la actividad de la enzima N-metiltransferasa, la cual participa en la hidrólisis de la histamina. Por lo tanto, en el contexto de las infecciones virales habría una mayor expresión de la histamina, lo que podría tener más estímulo sobre los receptores H1. En algunos casos de infecciones bacterianas, el metabolismo propio bacteriano estimularía la síntesis de histamina, produciendo mayor estímulo sobre los receptores histamínicos^(6,7).

Resfrío común

El tratamiento fundamental para este tipo infección respiratoria son las medidas de soporte, posicionamiento y desobstrucción nasal, si lo requiere el niño. Sin embargo, para el tratamiento sintomático en algunos casos se prescriben analgésico, descongestivo nasal, antihistamínico o antitusígeno. Los datos sobre eficacia y seguridad de dichos fármacos son limitados y de muy baja calidad. La Food and Drug Administration (FDA) no recomienda su uso en menores de 2 años y la Academia Americana de Pediatría (AAP) en niños menores de 4 a 6 años.

Los antihistamínicos de primera generación podrían reducir el síntoma rinorrea en 25-30%, debido a su acción anticolinérgica. Una revisión Cochrane concluye que no hay evidencia para recomendar el uso de estos grupos terapéuticos en las infecciones respiratorias, ya que la histamina no tiene un papel significativo en los síntomas del resfrío común en pacientes no atópicos. A la vez faltan ensayos clínicos controlados para niños que incluyan a menores de 12 años⁽⁸⁻¹²⁾.

Sinusitis bacteriana

Los datos actuales son insuficientes para recomendar el uso de descongestivos nasales orales y tópicos, mucolíticos o antihistamínicos como terapia coadyuvante. Están desaconsejados, ya que su efecto anticolinérgico hace que las secreciones sean más espesas. Podrían ser útiles en reducir los síntomas alérgicos en pacientes con atopía^(13,14).

Otitis media aguda

En la otitis media aguda el tratamiento con combinaciones de antihistamínicos-descongestivos, antihistamínicos o descongestivos solos o antitusígenos no son eficaces⁽¹⁵⁾.

Recomendaciones finales

La racionalidad de la prescripción farmacológica exige al clínico la selección de uno o varios medicamentos que mejor se ajuste a las necesidades clínicas del paciente.

Para esto debe tenerse en cuenta, entre otras cosas, la eficacia y seguridad de los fármacos. Basados en la evidencia científica disponible actualmente, no se recomienda el uso en forma sistemática de antihistamínicos de primera ni de segunda generación en las infecciones respiratorias en la edad pediátrica⁽¹⁶⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Skidgel R.** Histamina, bradicinina y sus antagonistas. En: Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 13 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2019:711-26.
2. **Díaz A, Pazos A.** Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A, eds. Farmacología humana. 6 ed. Barcelona: Elsevier; 2014:305-21.
3. **Sanz F, Piqueras L.** Histamina y fármacos antihistamínicos. En: Fernández P, Moreno A, Lesa J, Lizasoain I, Moro M, Portolés A. Farmacología básica y clínica. 19 ed. Madrid: Médica Panamericana, 2018:471-84.
4. **Toral M, Moral L, Bosque M.** Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 2:35-49.
5. **Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Grupo de Vías Respiratorias.** Protocolo de rinitis alérgica. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Protocolo del GVR (P-GVR-6). El Pediatra de Atención Primaria y la Rinitis Alérgica. Disponible en: https://www.respirar.org/images/pdf/grupovias/RINITIS21_GVR-c.pdf. [Consulta: 8 febrero 2021].
6. **Devalia J, Grady D, Harmanyeri Y, Tabaqchali S, Davies R.** Histamine synthesis by respiratory tract microorganisms: possible role in pathogenicity. *J Clin Pathol* 1989; 42(5):516-22.
7. **Nakazawa H, Sekizawa K, Morikawa M, Yamauchi K, Satoh M, Maeyama K, et al.** Viral respiratory infection causes airway hyperresponsiveness and decreases histamine N-methyltransferase activity in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5):1180-5.
8. **Turner R, Hayden G.** Resfriado común. En: Kliegman R, Stanton B, Schor N, Geme J, Behrman R, eds. Tratado de pediatría. 19 ed. Barcelona: Elsevier, 2013:1491-4.
9. **Bell E.** Antihistamines for the common cold: where's the evidence? *Infect Dis Children* 2019; September. Disponible en: <https://www.healio.com/news/pediatrics/20190916/antihistamines-for-the-common-cold-where-the-evidence>. [Consulta: 8 febrero 2021].

10. **United States. Food and Drug administration.** OTC cough and cold products: not for infants and children under 2 years of age. Silver Spring, MD: FDA, 2008.
11. **van Driel M, Scheire S, Deckx L, Gevaert P, De Sutter A.** What treatments are effective for common cold in adults and children? *BMJ* 2018; 363:k3786. doi: 10.1136/bmj.k3786
12. **de la Flor J.** Infecciones de vías respiratorias altas 1: resfriado común. *Pediatr integral (Madr)* 2017; 21(6):377-98.
13. **Wald E, Applegate K, Bordley C, Darrow D, Glode M, Marcy S, et al.** Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013; 132(1):e262-80
14. **Martínez L, Albañil R, de la Flor J, Piñeiro R, Cervera J, Baquero F, et al.** Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79(5):330.e1-330.e12.
15. **Kerschner J.** Otitis media. En: Kliegman R, Stanton B, Schor N, Geme J, Behrman R, eds. *Tratado de pediatría*. 19 ed. Barcelona: Elsevier, 2013:2276-91.
16. **Organización Mundial de la Salud.** Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. Guía para la buena prescripción. Ginebra: OMS, 2012.

Correspondencia: Dra. Karina Malan.
Correo electrónico: karinamalan@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.
Karina Malán ORCID 0000-0002-8195-4417
Federico Garafoni ORCID 0000-0001-8330-6862
Valeria Le Pera ORCID 0000-0002-2530-1366