

Uso racional de antihistamínicos en enfermedades alérgicas y respiratorias

Rational use of antihistamines in allergic and respiratory diseases

Selene Pury¹ , Ricardo José Saranz¹ , Natalia Andrea Lozano¹ , Graciela Alegre¹ , Pilar Visconti¹ , Alejandro Lozano¹ .

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Cátedra de Inmunología; Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Alergia e Inmunología, Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Selene Pury. e-mail: selenepury@gmail.com.

Resumen

La histamina es el mediador químico principal producido por el mastocito ante estímulos inmunológicos y no inmunológicos que interviene en la producción de síntomas de broncoespasmos, rinitis, urticaria y anafilaxia. Los antihistamínicos H1 son fármacos ampliamente indicados por pediatras y clínicos en su práctica médica desde hace más de 50 años. El desarrollo de anti-H1 de segunda generación y sus metabolitos han contribuido a su uso más eficaz y con alta seguridad terapéutica.

Este artículo tiene el objetivo revisar la farmacología e indicaciones clínicas más relevantes a fin de contribuir a la indicación adecuada y racional de los antihistamínicos H1.

Palabras claves: Histamina; rinitis; anafilaxia; farmacología; efectos adversos.

Abstract

Histamine is the main chemical mediator produced by the mast cell activated in response to immunological and non-immunological stimuli that is involved in the production of symptoms of bronchospasms, rhinitis, urticaria, and anaphylaxis. H1 antihistamines are drugs widely indicated by pediatricians and clinicians in their medical practice for more than 50 years. The development of second generation anti-H1 and its metabolites have contributed to its more effective use and high therapeutic safety.

This article aims to review the most relevant pharmacology and clinical indications in order to contribute to the appropriate and rational indication of H1-antihistamines.

Keywords: Histamine; rhinitis; anaphylaxis; pharmacology; adverse effects.

Introducción

La histamina es uno de los mediadores químicos de los procesos alérgicos e inflamatorios. Actúa sobre cuatro tipos de receptores: H1, H2, H3 y H4. Los receptores H1 y H2 se distribuyen en

células endoteliales, epiteliales, de músculo liso, neuronales y del sistema inmunitario innato y adquirido. Estimulan tanto la fase temprana como tardía de la respuesta alérgica, aumentando

la producción de citoquinas y moléculas de adhesión celular, responsables de la inflamación. Además, la histamina induce la producción de ácido gástrico a través de los receptores H₂^{1,2}.

Los antihistamínicos orales se encuentran dentro de los medicamentos de mayor prescripción en el mundo. Los antihistamínicos anti-H₁ se clasifican en 6 grupos químicos: alquilaminas, etanolaminas, etilendiaminas, fenotiazinas, piperazinas y piperidinas y funcionalmente en dos grupos: moléculas de primera y segunda generación (Tabla 1)³. Ambas poseen efectos farmacológicos y aplicaciones terapéuticas similares; sin embargo, los de segunda generación tienen menos efectos adversos por ser más selectivos sobre los receptores H₁ periféricos y un mayor perfil de seguridad⁴. Los antihistamínicos de primera generación, fueron incorporados hace más de 70 años al mercado farmacéutico, cuando aún los estudios clínicos necesarios para su indicación no eran tan rigurosos como en la actualidad. No obstante, todavía se usan en un alto porcentaje de pacientes y gozan de la preferencia de médicos y farmacéuticos. Por el contrario, se han realizado estudios en niños con los antihistamínicos de segunda generación, que nos han permitido conocer mejor su perfil de seguridad, y están disponibles en dosificaciones pediátricas bien documentadas⁵.

Tabla 1. Clasificación química y funcional de los antihistamínicos H₁.

Clasificación Funcional		
Clasificación química	Primera generación	Segunda generación
Alquilaminas	Clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, feniramina, dimetindeno	Acrivastina,
Piperazinas	Buclizina, ciclizina, hidroxicina, meclizina, oxatomida	Cetirizina, levocetirizina
Piperidinas	Azatadina, ciproheptadina, ketotifeno, difenilpiralina	Loratadina, desloratadina, bilastina, ebastina, terfenadina, fexofenadina, levocabastina, astemizol, olopatadina, rupatadina, mizolastina
Etanolaminas	Carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, feniltoloxamina	
Etilendiaminas	Antazolina, pirilamina, tripelenamina	
Fenotiazinas	Prometazina, mequitazina, trimeprazina	

Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una actualización práctica sobre el uso de antihistamínicos en niños y adultos, con especial énfasis en sus aspectos farmacológicos, efectos adversos y sus indicaciones clínicas.

Antihistamínicos primera generación

Los antihistamínicos H₁ de primera generación comenzaron a usarse ampliamente en la década

de 1940. El primer fármaco de uso clínico que se aprobó fue la fenobenzamina en 1941². Le siguieron otros como la difenhidramina en 1945⁶, la tripelenamina, la clorfeniramina y la prometazina en 1948. Rápidamente se establecieron para el tratamiento de varios trastornos alérgicos, particularmente rinitis, conjuntivitis y urticaria. La forma habitual de investigar el efecto de nuevos compuestos era medir las contracciones inducidas por la histamina en piezas de músculo de animales de experimentación⁷.

Luego de la administración oral, la mayoría de ellos se absorben en el tracto gastrointestinal; se unen a proteínas plasmáticas entre un 70% a un 97% y luego son metabolizados por el hígado y excretados principalmente en la orina dentro de las 24 horas posteriores a la ingesta. El efecto terapéutico comienza a los 30-60 min, alcanza su pico máximo a las 1-3 horas y suele persistir durante 4-6 horas⁸.

Los anti-H₁ actúan como agonistas inversos del receptor generando isoformas inactivas para la unión con la histamina y suprimiendo la cascada de traducción de señales intracelulares secundarias a la activación del mismo.

Estos antihistamínicos de primera generación tienen poca selectividad por el receptor H₁ actuando además sobre receptores muscarínicos, alfa adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos, lo que sumado a su facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica e interferir con la transmisión histaminérgica cerebral, explica la frecuente aparición de efectos adversos.

Efectos adversos de los antihistamínicos de primera generación

a. Sedación

Dado que los antihistamínicos de primera generación cruzan ampliamente la barrera hematoencefálica la sedación es un inconveniente para su uso. A algunos efectos secundarios se les dieron utilidad clínica. Los antihistamínicos como la ciclizina y la difenhidramina en forma de su 8-cloroteofilinato se usan principalmente como anticolinérgico, antivertiginoso y antiemético⁹. La difenhidramina se comercializa con frecuencia como medicamento para tratar el insomnio; sin embargo, se ha demostrado que los antihistamínicos de primera generación producen sedación diurna, alteran la arquitectura del sueño aumentando la latencia al sueño REM (del inglés Rapid Eye Movement), reducen la duración del mismo y aumentan la duración de la

etapa no REM, lo que genera un sueño de mala calidad¹⁰. Guías estadounidenses para el tratamiento del insomnio crónico en adultos sugieren a los médicos no prescribir difenhidramina como tratamiento para el insomnio en adultos¹¹.

La ponderación de que estas drogas son inocuas lleva a desestimar su efecto sobre todo en la población adulta, aumentando el riesgo de accidentes de tránsito y aéreos. Un estudio llevado a cabo durante 16 años (1990-2005) observó que, de 5383 accidentes fatales de aviación, hubo 338 accidentes en los que se encontró que las muestras de sangre de pilotos contenían antihistamínicos de primera generación¹². Si bien no existen evidencias concluyentes de una asociación causal, la Administración Federal de Aviación de los Estados Unidos recomienda el uso de estos compuestos de primera generación en forma esporádica y con intervalos de tiempo post ingesta¹² Por su efecto sedante se debe advertir a los conductores de tránsito que eviten los antihistamínicos de primera generación cuando presenten síntomas alérgicos¹³.

Los antihistamínicos de segunda generación, por su escaso traspaso de la barrera hematoencefálica, pueden contribuir a reducir drásticamente esta posibilidad.

b. Afectaciones cognitivas

Un aspecto importante que surge de la acción antihistamínica sobre el sistema nervioso central es cómo puede afectar el rendimiento escolar¹⁴. Un estudio clínico que compara loratadina y difenhidramina en pacientes con rinitis alérgica concluyó que la loratadina mejoró el rendimiento académico, en contraste con la difenhidramina con la que el rendimiento empeoró¹⁵.

c. Cardiotoxicidad

Los primeros antihistamínicos de segunda generación que fueron desarrollados, astemizol y terfenadina, exhibieron toxicidad cardíaca, provocando prolongación del intervalo QT, y aumento del riesgo de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (torsades de pointes)¹⁶ Por estos efectos adversos cardíacos se retiraron del mercado en el final de la década del 90, y las moléculas disponibles actualmente se han sometido a pruebas de seguridad cardíaca en dosis estándar y altas durante el desarrollo preclínico y clínico¹⁷. A la fecha, los sistemas de farmacovigilancia no han recibido informes de arritmias relacionadas con la administración del resto de los antihistamínicos de segunda

generación administrados en dosis terapéuticas ni en casos de sobredosis⁵. La ausencia de cardiotoxicidad con antihistamínicos como cetirizina, loratadina¹⁸ y la fexofenadina¹⁹ ha sido bien establecida. No obstante, antihistamínicos de primera generación, como la difenhidramina se asocia con un QTc prolongado y arritmias cardíacas cuando se administra en altas dosis²⁰.

d. Otros efectos adversos

Los antihistamínicos de primera generación poseen efectos derivados de la acción anticolinérgica incluyendo alteraciones de la visión y sequedad de mucosas⁵. Por su unión a receptores alfa-adrenérgicos producen vasodilatación periférica, síncope e hipotensión ortostática.

Como resultado de la estimulación de los receptores serotoninérgicos, algunos antihistamínicos pueden inducir un aumento en el apetito y ganancia de peso corporal. En el caso de la ciproheptadina actualmente se usa como una indicación para estímulo del apetito.

Es importante considerar las consecuencias de cualquier sobredosis accidental o intencional de estos medicamentos en niños dado que casos de toxicidad grave se han documentado en pacientes pediátricos^{21,22}. Los síntomas de intoxicación son variables y dependen de la dosis y de la edad. Los adultos y adolescentes a menudo presentan síntomas de depresión del sistema nervioso central (SNC), como somnolencia y coma²³. Los lactantes y niños pequeños muestran una estimulación paradójica inicial del SNC, que incluye agitación psicomotriz, alucinaciones, confusión y convulsiones antes de progresar al coma²⁴. A pesar de estos riesgos, se comercializan actualmente medicamentos pediátricos para la tos y el resfriado cuya formulación contienen antihistamínicos de primera generación, utilizados incluso en pacientes menores de 6 años.

Antihistamínicos de segunda generación

En la década de 1980 se introdujo la segunda generación antihistamínicos H1²⁵. Son moléculas lipofóbicas de alto peso molecular que tienen la ventaja de una limitada penetración de la barrera hematoencefálica, con mayor selectividad para el receptor de histamina H1 y sin los efectos anticolinérgicos, anti alfa-adrenérgicos, antiserotoninérgicos y antimuscarínicos, que explican muchos de los efectos adversos de los medicamentos de primera generación²⁶. Además, la unión con el receptor H1 es más estable y

persistente pudiendo establecer pautas de administración entre dosis más espaciadas. Para algunas moléculas como loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina y fexofenadina es posible utilizar la administración una vez al día⁸.

El metabolismo difiere según la molécula. Loratadina, desloratadina y rupatadina sufren un extenso metabolismo en el hígado por la enzima citocromo CYP3A4, por lo que puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Bilastina y fexofenadina se eliminan sin metabolizar y, como tal, no es necesario ajustar la dosis. La eliminación de fexofenadina es por excreción biliar (casi 80%), mientras que menos del 10% de la dosis se elimina sin cambios en la orina²⁷. Aproximadamente el 60-70% de la cetirizina y levocetirizina son eliminados a través del tracto urinario, con solo el 10% de eliminación por vía hepática²⁸.

En insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis para la mayoría de los antihistamínicos de segunda generación excepto bilastina.

Las principales características y ventajas de los antihistamínicos H1 de segunda generación se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Características principales de los anti-H1 de nueva generación

• Primera línea para el tratamiento de la rinoconjuntivitis intermitente y persistente leve y urticaria crónica
• Efectivos para aliviar la rinorrea, estornudos y prurito nasal
• Contribuyen a mejorar la calidad de vida
• Posible efecto antiinflamatorio adicional (más <i>in vitro</i> que <i>in vivo</i>)
• Mínimo paso de la barrera hematoencefálica
• Excelente tolerancia
• Ausencia o mínimos efectos adversos
• Administración en única dosis diaria
• Comienzo rápido y duración de acción por 24 horas

Utilidad clínica e indicaciones

a. Rinitis alérgica

Durante la fase temprana de la exposición con el alérgeno la histamina es el mediador responsable del prurito, estornudos y rinorrea. Las guías de rinitis alérgica recomiendan antihistamínicos de segunda generación y sus metabolitos tanto para rinitis intermitente como persistente (nivel de evidencia A)^{29,30}. En formas intermitentes pueden utilizarse a demanda mientras que en la rinitis persistente se sugiere su indicación en forma sostenida. En rinitis inducida por pólenes se recomiendan al comienzo y durante la estación

polínica. Por su efecto antiinflamatorio, los esteroides de aplicación intranasal son de elección sobre los anti-H1 para el tratamiento de la rinitis persistente moderada o grave. En formas graves de difícil control, pueden adicionarse a los esteroides intranasales. Existen también preparaciones combinadas intranasales de antihistamínicos H1 y esteroides con buena eficacia clínica en el manejo de la rinitis³¹. El efecto de los anti H1 en otros fenotipos como la rinitis no alérgica, infecciosa, vasomotora, hormonal y NARES es más modesto, su indicación es empírica y carece de evidencias concluyentes que aconsejen su prescripción³⁰.

b. Urticaria aguda y crónica

La urticaria aguda o crónica resumen la indicación clásica y de elección de los antihistamínicos anti-H1 puesto que son efectivos para reducir el prurito y duración de las manifestaciones cutáneas de los pacientes. Las guías actuales recomiendan de antihistamínicos de segunda generación por su tolerancia y perfil de seguridad, lo que permite modular su uso y dosis en el tiempo. En caso de control inadecuado, se puede aumentar progresivamente la dosis hasta cuatro veces³².

c. Dermatitis atópica

Dado que la fisiopatogenia de esta patología es compleja y sus síntomas no se deben únicamente a la liberación de histamina, el empleo de antihistamínicos en el manejo de la dermatitis atópica es controvertido. Se han realizado pocos estudios aleatorizados y no existen pruebas suficientes para apoyar el uso de antihistamínicos, tanto de primera como de segunda generación, para el tratamiento del prurito en la dermatitis atópica³³.

Las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence) de Londres, avalan una prueba terapéutica de un mes con un antihistamínico de segunda generación en niños con eccema atópico de difícil control o leve o moderado con prurito significativo³⁴.

d. Asma

Si bien la histamina juega un papel en la obstrucción bronquial a través de la contracción del músculo liso, la secreción bronquial y el edema, los ensayos clínicos realizados con antihistamínicos en el tratamiento del asma no demostraron ser efectivos. La ausencia de un efecto antiinflamatorio, particularmente de la inflamación eosinofílica propia de la mayoría de

los pacientes con asma, es la razón principal para no recomendar su indicación. Sin embargo, existe sólida evidencia que demuestra que, en pacientes con asma y rinitis, la mejoría de los síntomas de rinitis puede tener un efecto favorable sobre los síntomas del asma. El tratamiento de los síntomas nasales con la asociación de corticosteroides nasales y antihistamínicos tiene un impacto favorable sobre los indicadores de hiperreactividad e inflamación bronquial^{35,36,37}.

Si bien estudios iniciales con cetirizina y levocetirizina les otorgó un rol preventivo del asma en niños con eccema atópico sensibilizados a ácaros y pólen de gramíneas, en la actualidad no se reconocen que los anti-H1 tengan un efecto preventivo en la evolución de la “marcha atópica”³⁵.

e. Anafilaxia

El tratamiento de primera línea para la anafilaxia es la administración de adrenalina intramuscular³⁸. El retraso de administración es el principal factor asociado a riesgo de muerte. La acción de los antihistamínicos H1 se limita únicamente a aliviar síntomas dermatológicos, pero no revierten los síntomas cardiovasculares y respiratorios causados por la anafilaxia y, por lo tanto, no debe reemplazar la adrenalina³⁸. Revisiones sistemáticas del tema no han reportado ningún ensayo clínico controlado aleatorizado que apoye el uso de antihistamínicos H1 en la anafilaxia³⁹.

Para esta situación de emergencia, en nuestro medio solo disponemos para uso parenteral anti H1 de primera generación como la difenhidramina, pero su infusión intravenosa rápida no está exenta de efectos adversos como sedación o hipotensión arterial que pueden agravar los síntomas de la anafilaxia. Por lo tanto, las guías clínicas sugieren que los antihistamínicos anti-H1 se reserven solo como drogas de segunda elección junto con los corticosteroides después de la administración de epinefrina.

f. Tos aguda y crónica

Siempre es imperativo establecer el origen de la tos y su tratamiento etiológico. El uso de antihistamínicos en la tos sin causa aparente no tiene recomendación basada en la evidencia, pueden contribuir a empeorar el síntoma y se debe tener especial cuidado con el manejo de medicamentos para la tos de venta libre que contenga difenhidramina en su formulación⁴⁰.

En la tabla 3 se observan en forma detallada la dosificación de acuerdo a la edad y los efectos adversos más comunes de los antihistamínicos disponibles en la República Argentina.

Tabla 3. Dosis sugeridas y efectos adversos de los antihistamínicos más utilizados en la práctica clínica. (Modificado de Lozano A. y cols. Arch Argent Pediatr 2009; 107:67-81).

Anti-H1 Primera generación	Dosis/Intervalo	Somnolencia	Efecto anti-colinérgico	Impedimento psicomotor
Difenhidramina	Lactantes: 1 mg/kg/día Niños: 5 mg/kg/día c/ 6-8 hs Adultos: 25-50 mg c/ 4-6 hs	+++	+++	+++
Clorfeniramina	6 a 12 años: 1 mg c/ 6-8 hs > 12 años: 2 mg c/ 6-8 hs	+++	+++	+++
Hidroxizina	30 m-15a: 1-2 mg/kg/día c/ 6-8 hs > 15 años: 25 mg/dosis c/ 6-8 hs	+++	+++	+++
Anti-H1 Segunda generación				
Cetirizina	6m a 2 años: 2.5 mg/día 2-5 años: 5mg/día ≥6 años: 5-10 mg/día	+/- +	+	+/-
Loratadina	2 a 12 años <30 kg: 5mg/día >30kg: 10mg/día Adultos: 10 mg/día	+/-	+	+/-
Desloratadina	6 m-5 años: 1.25 mg /día 6-11 años: 2.5 mg/día >12 a: 5 mg/día	-	+/-	-
Fexofenadina	6m-2 años: 15 mg/día* 2a-5a: 15-30 mg/día 6-12 a: 30-60 mg /día >12 a: 60-120 mg/día	-	-	-
Levocetirizina	2 a-5años: 1.25 mg/día 6a-12a: 2.5 mg/día >12a: 5 mg /día	-	-	-
Rupatadina	> 12 años: 10 mg/día	-	-	-
Bilastina**	6-11 años: 10 mg/día >12 años: 20 mg/día	-	-	-

*Solo aprobado en esa edad para dermatitis atópica. ** No disponible en Argentina; (-) efecto adverso ausente; (++++) efecto adverso de intensidad máxima.

Uso de antihistamínicos: consideraciones especiales

Embarazo y lactancia

La Food and Drug Administration (FDA) ha establecido para los fármacos cinco categorías de riesgo (A, B, C, D, X) para indicar el nivel de riesgo que poseen sobre la gestación. La cetirizina, clemastina, clorfeniramina, difenhidramina, levocetirizina y loratadina se encuentran en la categoría B (ningún daño en feto de animales, no hay estudios disponibles en humanos). Dentro de la categoría C (daño demostrado en feto animal, sin estudios disponibles en humanos), se ubican bepotastina, desloratadina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, olopatadina⁴¹.

En cuanto a la lactancia loratadina, desloratadina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, triprolidina poseen muy bajo riesgo (Seguro. Compatible. Mínimo riesgo para el lactante.) En cuanto a la bilastina, ciproheptadina, clorfenamina, hidroxizina, ketotifeno, levocetirizina y rupatadina poseen un riesgo bajo (Posiblemente seguro. Probablemente compatible. Riesgo leve posible). La difenhidramina, si bien tiene un amplio volumen de distribución se ha reportado pasaje a leche materna. Se ha descrito la sedación en lactantes cuyas madres se encontraban en tratamiento con difenhidramina. Cuando se necesita tratamiento con un

antihistamínico en mujeres que amamantan, se prefieren los antihistamínicos de segunda generación. Si se utiliza durante la lactancia, se recomienda a la menor dosis eficaz posible y sin prolongar su uso.

Uso en adultos mayores

En adultos mayores, el uso prolongado y frecuente de antihistamínicos de primera generación se asocia con el desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer por sus propiedades anticolinérgicas⁴¹. Se deben además usar con precaución en pacientes con aumento de la presión intraocular o glaucoma de ángulo cerrado y en aquellos adultos con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga²⁴.

¿Cuáles son las razones por las que aún se utilizan los anti-H1 de primera generación?

Los anti-H1 de segunda generación y especialmente los metabolitos más recientemente incorporados al mercado farmacéutico tienen un perfil de seguridad y eficacia superior a los de primera generación. No obstante, en la práctica de clínicos y pediatras en todas las latitudes se siguen indicando mayoritariamente los de primera generación, transformándolos entre los cinco medicamentos más recetados a nivel mundial²⁴.

Una serie de razones pueden contribuir a ello:

a. Usos y costumbres y venta libre: La difenhidramina es uno de los fármacos más indicados por los médicos. Se encuentra dentro de los medicamentos de acceso de venta libre en nuestro país, lo que asegura una mayor accesibilidad. La difusión a través de medios radiales y televisivos, ya sea para su uso en alergias y resfriados, solo o en asociaciones no siempre racionales, para la tos, como medicación sintomática antigripal y para trastornos del sueño, favorece la automedicación contraproducente y cada vez más frecuente en la actualidad.

b. La creencia de que son más potentes y efectivos que los de nueva generación: Existe la falsa creencia de que los viejos antihistamínicos son más potentes que los de nueva generación, considerando sus mayores efectos adversos. No existen evidencias científicas que avalen dicha conducta, dado que son equipotentes con los de nueva generación, aun siendo estos últimos, administrados cada 24 horas en única toma diaria²⁴.

c. Considerar que son más baratos: Dado que son drogas que están hace más de setenta años en

el mercado farmacéutico, algunos médicos (y pacientes) creen que son más baratos que los de nueva generación. La revisión de un vademécum argentino,⁴² al mes de noviembre de 2022, con el ejemplo siguiente permite desmentir en buena medida dicha afirmación: la marca referente de difenhidramina en cápsulas x 30 tiene un precio de casi el doble que una de las presentaciones de loratadina 10 mg comprimidos por 30 unidades. La desloratadina, uno de los anti-H1 más modernos, por 14 comprimidos está en el nomenclador argentino con un precio similar a esta última (se debe considerar el doble para equiparar el número de comprimidos con los dos anteriores). Aun así, tienen precios casi equivalentes. La dosificación cada 24 horas de loratadina y desloratadina confiere un ahorro aún mayor. Por lo tanto, el uso de los nuevos anti-H1, no sólo tiene un mejor índice terapéutico, sino que son más accesibles que la difenhidramina con un precio altamente competitivo.

d. Vademécum de medicamentos del Ministerio de Salud: Los Ministerios de Salud nacional y provinciales incluyen en sus listados de medicamentos para acceso gratuito o con importantes descuentos, anti-H1 principalmente de primera generación, lo que se traslada a la atención en dispensarios y guardias de hospitales. El plan Remediar contiene en su vademécum la difenhidramina y más recientemente la loratadina (sólo en comprimidos de 10 mg, pero no en suspensión oral) como anti-H1 de mayor acceso a la población⁴³. Como dato alentador, la actualización del vademécum del PAMI al mes de noviembre de 2022 incorpora cetirizina y desloratadina excluyendo los anti-H1 de primera generación⁴⁴. Resulta un importante, aunque demorado aporte a la atención de pacientes de la tercera edad con enfermedades alérgicas, poniéndolos a resguardo de los efectos adversos de los viejos anti-H1 que, a esa edad, con mayor posibilidad de otras comorbilidades, pueden potenciarse en frecuencia e intensidad.

Conclusiones

Los antihistamínicos de primera generación, son utilizados en enfermedades alérgicas y respiratorias desde mediados del siglo pasado. No obstante, sus efectos adversos limitan su uso en la práctica clínica.

Los antihistamínicos de segunda generación están ampliamente disponibles desde los inicios de los '80, son más seguros, tienen un precio muy competitivo y están aprobados para su uso desde temprana edad y con mínimos efectos adversos comparados con los de primera generación. Los

médicos especialistas y Asociaciones Científicas debieran sugerir a las autoridades sanitarias que en sus vademécums incorporen definitivamente los Anti-H1 de última generación dada su seguridad terapéutica y su relación costo-beneficio favorable, en reemplazo de los viejos antihistamínicos, lo que contribuirá a una mejor praxis en el manejo de estos medicamentos.

Bibliografía

1. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, et al. Antihistamine uses in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100(3):122-31.
2. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol* 2013; 58:219-24.
3. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho Cd. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *Ann Bras Dermatol* 2010 ;85(2):195-210.
4. Miligkos M, Dakoutrou M, Statha E, Theochari NA, et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(7):1533-58.
5. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17 (Suppl 2):28-40.
6. Loew ER, Macmillan R, Kaiser M. The antihistamine properties of benadryl, B- dimethylaminoethyl benzhydryl ether hydrochloride. *J Pharmacol Exp Ther* 1946; 86:229-38.
7. Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. *Clin Exp Allergy* 1999;29 (Suppl 3):1-11.
8. Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020;48(6):753-62.
9. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol* 2006;147 (Suppl 1): S127-S135.
10. 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(7):1343-51.
11. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307-49.
12. Sen A, Akin A, Craft KJ, Canfield DV, et al. First-generation H1 antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990-2005. *Aviat Space Environ Med* 2007 May;78(5):514-22.
13. Perttula A, Pitkaniemi J, Heinonen OP, Finkle WD, et al. Second-generation antihistamines exhibit a protective effect on drivers in traffic-a preliminary population-based case-control study. *Traffic Inj Prev* 2014;15(6):551-5.
14. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):381-7.
15. Vuurman EFPM, van Veggel LMA, Uiterwijk MMC, Leutner D, et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71:121-6.
16. Suessbrich H, Waldegger S, Lang F, Busch AE. Blockade of HERG channels expressed in *Xenopus* oocytes by the histamine receptor antagonists terfenadine and astemizole. *FEBS Lett* 1996; 385:77-80.
17. Fasano PA. Antihistamínicos. Parte II - ¿Cuáles son las opciones y en

- qué basarse para elegir la mejor? Arch Alergia e Inmunol Clin 2013;44(3):76-84.
18. Delgado LF, Pferferman A, Solé D, Naspitz CK. Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizol, loratadine and cetirizine in atopic children. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80:333-37.
 19. Graft DF, Bernstein DL, Goldsobel A, Meltzer EO, et al. Safety of fexofenadine in children treated for seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87: 22-26.
 20. Ramachandran K, Sirop P. Rare complications of diphenhydramine toxicity. Conn Med 2008;72: 79-82.
 21. Goetz CM, Lopez G, Dean BS, Krenzlok EP. Accidental childhood death from diphenhydramine overdose. Am J Emerg Med 1990;8: 321-22.
 22. Baker AM, Johnson DG, Levisky JA, Hearn WL, et al. Fatal diphenhydramine intoxication in infants. J Forensic Sci 2003;48: 425-8.
 23. Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine - a survey of 68 clinical and 55 death cases. Forensic Sci Int 2006;161: 189-97.
 24. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, et al. Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H (1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy 2010;65(4):459-66.
 25. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. Clin Exp Allergy 2003;33(9):1305-24.
 26. Mandola A, Nozawa A, Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, and antihistamines in the context of allergic responses. LymphoSign J 2019;6: 35-51.
 27. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. Br J Pharmacol 2020;177(3):469-89.
 28. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol 2011; 128:1139-50. e4.
 29. 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; 126:466-76.
 30. Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Neumonología y Comité de Otorrinolaringología de SAP Filial Córdoba. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2009;107(1):67-81.
 31. Ratner PH, Hampel F, Van BJ, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100:74-81.
 32. Comité Nacional de Alergia. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria en pediatría. Arch Argent Pediatr 2021;119(2): S54-S66.
 33. Comité Nacional de Dermatología. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013: resumen ejecutivo. Arch Argent Pediatr 2014;112(3):293-4.
 34. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Mar 2.
 35. Parisi GF, Licari A, Papale M, Manti S, et al. Antihistamines: ABC for the pediatricians. Pediatr Allergy Immunol. 2020 ;31 Suppl 24:34-36.
 36. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio MF, et al Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2017;47(8):988-97.

37. Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A. Relación entre rinitis y asma: ¿está todo dicho? *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2014;71(2):111-21.
38. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(5):995-1005.
39. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62:830.
40. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Castro Rodríguez JA. Diagnóstico y tratamiento de la tos crónica en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(2):140-7.
41. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175: 401-7.
42. Alfabeta.net. Manual farmacéutico. Edición Argentina. Precios de los medicamentos. Disponible en <https://alfabeta.net/precio/> [ultima consulta: 30 de noviembre de 2022].
43. Ministerio de Salud. República Argentina. Plan Remediar: Guía de medicamentos esenciales en el primer nivel de atención. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/remediar> [ultima consulta: 30 de noviembre de 2022].
44. PAMI. INSSJP. Principios activos incluidos en el nuevo Vademécum PAMI. Disponible en https://www.pami.org.ar/pdf/nuevo_vademecum_pami.pdf [ultima consulta: 30 de noviembre de 2022].

