
COMUNICACION BREVE

Farmacos antitusivos y antihistaminicos

Drugs to suppress cough and antihistamines

Drs. Samara Gorena Antezana*, Cinthya Imaña, Alfredo Mendoza Amatller*****

Antitusivos

La tos es un reflejo protector esencial que asegura la permeabilidad de las vías respiratorias, constituye uno de varios métodos mediante los cuales los pulmones se depuran de secreciones y material extraño inhalado. Por lo tanto una tos efectiva se vuelve crucial, para mantener la permeabilidad de las vías aéreas en presencia de exudado y producción excesiva de moco. Su persistencia puede causar mucha ansiedad a los padres, al preocuparles su etiología, y muchas veces se acompaña de interrupción del patrón del sueño.

La tos puede ser aguda o crónica. La tos aguda, que puede durar hasta dos semanas, suele acompañar a las infecciones del aparato respiratorio en los niños. La tos crónica se define como una tos que dura más de dos a cuatro semanas.

La tos es un síntoma que lleva con mucha frecuencia a la consulta pediátrica, normalmente, los niños en edad preescolar tienen hasta ocho infecciones de vías respiratorias superiores acompañadas de tos en la estación invernal. La tos es frecuente en la mayoría de las infecciones virales agudas de las vías respiratorias superiores, incluso las causadas por los agentes habituales del resfrío común, como rinovirus, coronavirus y virus sincicial respiratorio. Otras muchas enfermedades, como la fibrosis quística, el asma y los procesos de inmunodeficiencia, pueden producir tos.

La clasificación de los antitusivos se describe en el cuadro #1.

Opiáceos: son los más usados como antitusivos. producen adicción y tienen otros efectos como analgésicos y antidiarreicos.

Codeína: es el prototipo de los antitusivos, muy utilizado y su efectividad sirve de referencia a nuevas drogas actúa deprimiendo el centro de la tos.

Dextrometorfano: análogo de la codeína, de eficacia antitusiva similar demostrada en ensayos clínicos controlados. Produce liberación de histamina, no deprime la actividad ciliar. Carece de acción analgésica y depresora respiratoria, con mínima posibilidad de adicción y tiene menor intolerancia digestiva con relación a la codeína.

Otros opiáceos tales como la noscapina, dihidrocodeína o la folcodina han sido menos estudiados y probablemente no ofrecen ninguna ventaja.

No opiáceos: cuya eficacia supresora de la tos puede existir, aunque no demostrada en ensayos clínicos controlados. Se desconoce el mecanismo de acción. Entre ellos cabe mencionar a: clofedanól: cloperastina: levodropropicina; benzonatato; carbetapentano: clobutinol: caramifeno: dirnetoxanato: oxolamina: fominobeno.

La difenhidramina: actúa más como depresor central que como antihistamínico. El ipratropio actúa sobre rama eferente y modifica factores mucociliares.

Existen en el mercado una diversidad de preparados antitusígenos, integrados por varios componentes: **simpatomiméticos** (efedrina); **descongestionantes** (mentol); **mucolíticos** (bromexina); **antibióticos, antihistamínicos** (clorfeniramina); **anticolinérgicos** (atropina); **anestésicos locales** (benzocaína); **AINE** (paracetamol); **esteroides** (dexametasona); **vitaminas** (tiarina, piridoxina); **estimulantes respiratorios** (alcanfor). Se trata de combinaciones de dosis fijas, cuya presencia no tiene una base farmacológica o clínica racional.

* Médico Pediatra, La Paz - Bolivia

** Médico Cirujano, La Paz - Bolivia

*** Pediatra Inmuno Alergólogo. Jefe del Servicio de Emergencias. Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga U". La Paz - Bolivia.

Cuadro # 1. Clasificación de los antitusivos

Actúan sobre el centro de la tos	Actúan sobre rama aferente del reflejo de la tos	Modifican factores mucociliares o actúan sobre rama eferente del reflejo de la tos
Opiáceos: codeína dextrometorfano noscapina No opiáceos: clofedianol	Anestésicos locales: lidocaina benzocaina	Antihistamínicos H1: difenhidramina Anticolinérgicos: ipatropio

Mucolíticos y expectorantes: son modificadores de las características de la secreción bronquial cuyo objetivo es facilitar su expulsión. en el cuadro #2, se describe la clasificación.

Mucolíticos: modifica las propiedades físico-químicas de la secreción traqueobronquial, para que la expectoración sea más eficaz y cómoda

Expectorantes: estimulan mecanismos de expulsión del moco. porque aumentan el movimiento ciliar o el reflejo tusígeno o el volumen hídrico.

Para ambos grupos la eficacia clínica real es muy cuestionada.

Cuadro #2. Clasificación de mucolíticos y expectorantes

MUCOLÍTICOS	EXPECTORANTES
Derivados tiólicos cetilcisteína carbocisteína	Terpenos eucaliptol mentol
Derivados de la vasicina bromhexma ambroxol	Bálsamos Tolú
Otros Citolona sobrerol tiloxapol	Otros cloruro de amonio citrato de sodio sobrerol guaifenesina

Conducta terapéutica

Los estudios de utilización de medicamentos demuestran que los preparados combinados y antitusivos ocupan los primeros lugares en cuanto a consumo. En algunas ocasiones la ansiedad de los padres hace que acudan a farmacias aún sin prescripción médica y compran aquello que la publicidad les sugiere.

Para el tratamiento de la tos existen un sin fin de medicaciones y preparados que ofrece el mercado pero en general nos abocaremos a los medicamentos narcóticos y no narcóticos. Los medicamentos narcóticos contienen eo-

deína o hidrocodona, que actúan sobre el centro medular de la tos en el tronco encefálico. estos no inhiben la tos por completo. incluso en los adultos y tienen efectos graves en especial con la sobredosis. entre estos se pueden mencionar: depresión respiratoria. que puede llegar a apnea. náuseas. vómitos. estreñimiento. mareos y palpitaciones. Uno de los medicamentos no narcóticos más comunes es el dextrometorfano un análogo de los narcóticos; inhibe la tos de manera eficaz pero la sobredosis de este fármaco también puede producir depresión respiratoria.

Un estudio de cohorte. en el cual participaron 100 niños. comparó el efecto entre dextrometorfano, difenhidramina y placebo sobre los síntomas nocturnos en niños con tos aguda y dificultad para conciliar el sueño. los resultados mostraron que difenhidramina y dextrometorfano no son superiores al placebo en proveer alivio nocturno de la tos y dificultad para dormir; además las medicaciones administradas a los niños no resultan en una mejoría de la calidad del sueño de sus padres cuando se compara con el placebo; finalmente también se recomienda que para la utilización de estos fármacos se deben considerar además los potenciales efectos adversos y sus costos.

En estudios realizados con niños no se observó ningún beneficio al utilizar medicamentos narcóticos y no narcóticos en la inhibición de la tos comparado con placebo. El Comité de Fármacos de la Academia Americana de Pediatría llegó a la conclusión de que es necesario investigar con más profundidad la dosis. la seguridad y la eficacia de los medicamentos narcóticos y no narcóticos para el tratamiento de la tos en niños. remarcando que la medicación antitusiva se debería emplear con mucho cuidado en niños asmáticos debido a que puede dificultar la expulsión de moco.

Una revisión sistemática de la literatura realizada por el grupo colaborativo Cochrane sobre los efectos de la medicación antitusiva de venta libre. llegó a la conclusión de que no existe una buena evidencia a favor de la efectividad de las medicaciones para la tos aguda y que por lo tanto el uso de estas medicaciones no tendría una base racional.

Antihistaminicos

En esta ocasión se evalúa la eficacia y seguridad de los antihistamínicos de segunda generación (loratadina, fexofenadina, cetirizina y desloratadina). Todos estos fármacos son antagonistas selectivos de segunda generación de los receptores de histamina H1. que poseen rápido inicio de acción. larga duración de efecto y se acompañan de bajo potencial de interacción con otros fármacos metabolizados en el citocromo P450.

Farmacodinamia

La histamina es producida esencialmente por las células cebadas y los basófilos circulantes. En respuesta a la exposición a un antígeno se genera IgE que se une a receptores específicos (FcERI) en dichas células. La unión del antígeno a la IgE desencadena una cascada compleja de reacciones intracelulares que culminan con la exocitosis y la liberación de histamina en tejidos. La unión de histamina a receptores centrales y periféricos produce broncoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, estimulación de nervios sensitivos y secreción de prostanoïdes pulmonares, entre otros efectos. Dichas acciones se manifiestan clínicamente con estornudos, rinitis, rinorrea, eritema, prurito y urticaria. En varios tejidos, existen al menos cuatro subtipos de receptores de histamina pero la mayoría de las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata y de las reacciones alérgicas obedecen a la interacción entre la histamina y el receptor H₁. La desloratadina es el fármaco con mayor afección por dicho receptor. La mayor parte de la actividad clínica de todos los antihistamínicos es consecuencia del bloqueo de los receptores H₁. El antagonismo de tales receptores reduce los síntomas asociados con las respuestas alérgicas. Sin embargo, se ha visto que los agentes más nuevos ejercen además efectos antiinflamatorios importantes, independientemente de la acción antihistamínica. En general, la supresión de la roncha que sigue a la colocación del antígeno en la dermis tiende a ser mayor con cetirizina, seguida por fexofenadina y loratadina. Una revisión publicada en 1995 concluyó que la cetirizina, en función de dicho modelo de supresión, es indudablemente el antagonista H₁ más intenso.

Farmacocinetica

En general, los antihistamínicos de segunda generación tienen un perfil farmacocinético muy favorable: se distribuyen ampliamente en tejidos pero tienen escasa penetración en el sistema nervioso central. Además tienen una eliminación relativamente prolongada lo cual permite administrarlos una vez por día. Algunos tienen algunas propiedades farmacocinéticas únicas. Por ejemplo, la cetirizina a pH fisiológico tiene un muy bajo volumen de distribución y poca afinidad por tejidos magros como miocardio, de allí la escasa posibilidad de efectos cardíacos. En cambio, la penetración cutánea de la cetirizina es relativamente alta, fenómeno que se asocia con inicio rápido de acción y efecto prolongado. Por su parte, la fexofenadina sufre mínima biotransformación en el organismo, su biodisponibilidad disminuye hasta un 50% cuando se administra con jugos de manzana o naranja debido a la inhibición del polipéptido de transporte de aniones orgánicos y su concentración puede aumentar

cuando se administra en forma concomitante con eritromicina e imidazoles (ketoconazol).

Efectos adversos y toxicidad

Los antihistamínicos de segunda generación por lo general son bien tolerados, con un perfil de seguridad semejante al del placebo. La interrupción de la terapia como consecuencia de efectos adversos habitualmente solo es necesaria en menos del 3% de los enfermos. La histamina es un neurotransmisor que controla el estado de alerta durante la vigilia, El bloqueo del efecto neuronal de la histamina endógena en el sistema nervioso central se asocia con importante sedación, tal como ocurre con los agentes de primera generación. Sin embargo, debido a la escasa capacidad de penetración al sistema nervioso de los agentes de segunda generación, estas manifestaciones son muy inferiores y de allí que por lo general se los considere no sedantes. Sin embargo, ninguno de estos fármacos está totalmente exento de actividad sobre el sistema nervioso. Una investigación en más de 43 000 pacientes reveló sedación en menos del 1% y no se ha registrado mayor incidencia en el riesgo de accidente o daño atribuible al uso de estos fármacos. La sedación es más frecuente durante los primeros meses de tratamiento y la cetirizina es la droga que más probabilidad tiene de producir sueño en comparación con otros antihistamínicos de segunda generación. En conjunto, los trabajos que incluyeron antihistamínicos de primera generación coincidentemente mostraron mayor efecto de estos agentes sobre la sedación, pruebas psicomotoras y función cognitiva en comparación con los antihistamínicos de segunda generación. En general, los hallazgos sugieren que los efectos de loratadina y fexofenadina sobre el sistema nervioso central son semejantes a los de placebo: en cambio, la cetirizina ha mostrado resultados mixtos.

La terfenadina y el astemizol, los primeros antihistamínicos de segunda generación aprobados en Canadá, Europa y Estados Unidos se asociaron con efectos cardiovasculares graves, entre ellos arritmia ventricular y muerte, que motivaron la eliminación de dichos agentes del mercado a fines de la década del noventa.

Estudios posteriores han revelado que cetirizina, desloratadina y fexofenadina (metabolito de la terfenadina), no suelen generar efectos cardíacos importantes, sin embargo, otros estudios de vigilancia han puesto de manifiesto que ninguno de estos fármacos está totalmente libre de riesgo cardiovascular en pacientes predisuestos.

Indicaciones clínicas

Los antihistamínicos de segunda generación han demostrado constituir una buena terapia de alivio en pacientes

con rinitis alérgica perenne y estacional sobre todo en pacientes con forma leve o moderada; en formas más graves los corticoides nasales se consideran terapia de primera línea, en ocasiones en combinación con antihistamínicos.

En la rinitis alérgica, específicamente la desloratadina (que se acompaña de un efecto descongestionante) produce un beneficio sustancial en los síntomas nasales, oculares, problemas prácticos y actividades en pacientes con patología moderada. La fexofenadina produjo una mejoría de los síntomas nasales y oculares aproximadamente 40% mayor respecto de placebo. Aunque en general los datos sobre calidad de vida son incompletos y no todos los antihistamínicos fueron evaluados en estudios clínicos controlados, los datos de la literatura parecen indicar que la fexofenadina y cetirizina se asocian con el perfil más favorable en términos de calidad de vida asociada con rinitis.

La loratadina también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES), así como la cetirizina ha resultado útil en casos de poliposis nasal.

La cetirizina y la loratadina también se han asociado con efectos protectores contra la hiperreactividad bronquial; los estudios realizados han permitido determinar que los antihistamínicos de segunda generación en virtud a su falta de acción anticolinérgica muy raramente podrían exacerbar el asma. más al contrario podrían reducir el broncoespasmo por el bloqueo de la liberación de mediadores inflamatorios.

Los antihistamínicos de segunda generación constituyen la terapia de elección en pacientes con urticaria crónica, sin que hasta el momento se demuestre la superioridad de un agente en comparación con otro.

La cetirizina también ha demostrado ser útil en pacientes con dermatitis atópica, urticaria solar y celulitis eosinofílica y la desloratadina en la urticaria inducida por frío.

Las dosis de los antihistamínicos de segunda generación se resumen en el cuadro #3.

Cuadro #3. Dosis de los antihistamínicos de segunda generación.

MUCOLÍTICOS	EXPECTORANTES
Loratadina	2- 5 años: 5 mg una vez al día > 6 años: 10mg. Una vez al día-
Cetirizina	6 meses - 2 años: 0.25 mg/kg/día 2- 5 años: 2.5mg/día. podría incrementarse hasta una máximo de 5 mg/día en una o dos tomas. > 6 años: 10mg/día en una o dos tomas
Fexofenadina	6- 12 años: 120 mg, una vez al día > 12 años: 120 - 180 mg. una vez al día
Desloratadina	> 12 años: 5 mg Una vez al día

El cambio de un antihistamínico de segunda generación a otro es posible. Una revisión al respecto encontró que si bien las diferencias en eficacia y seguridad, cuando se los administra en dosis equivalentes. son mínimas; la fexofenadina parece ofrecer el mejor equilibrio al respecto y por ello puede considerársela la droga de primera elección. En cambio, en pacientes con síntomas más importantes. la cetirizina constituiría la mejor alternativa.

En conclusión en base a su eficacia. tolerabilidad, rapidez de inicio de acción y seguridad los antihistamínicos de segunda generación son una importante opción terapéutica en el tratamiento de un gran número de trastornos alérgicos.

Referencias

- Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistaminics in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs*. 2005; 65:21S-28.
- Chien C, Marriot JL, Ashby K, Ozanne-Smith J. Unintentional ingestion of over the counter medications in children less than 5 years old. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:264-9.
- Chung KE. Drugs to suppress cough. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14:19-27.
- Curran M, Scott L, Perry C. A cetirizine review. *Drugs* 2004; 64: 523-61.
- Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther*. 2002; 15:303-8.
- Lee FK. Pediatric medications for common cold and cough. *Pediatrics in review* 2004; 25: 115-123.
- Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, et al. Efficacy of dextromethorphan, diphenhydramine and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics* 2004; 114:e 85-90.
- Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2002; 86: 170 -S.
- Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
- Tobin JR, Doyle TT, Ackerman AD, Brenner JJ. Astemizole-induced cardiac conduction disturbances in a child. *JAMA* 1991 20: 266: 2737-40