

Uso de antihistamínicos de primera generación y riesgo de crisis sintomáticas agudas: ¿un efecto adverso emergente en niños?

Use of first-generation antihistamines and risk of acute symptomatic crises: an emerging adverse effect in children?

Perspectiva

Recibido: 05-07-2025

Aceptado: 12-07-2025

Publicado: 21-07-2025

Carlos Andrés Rendon-Valencia¹, Arlena María Llamas-Cera², Liseth Paola Herrera-Mendoza³, Yelson Alejandro Picón-James⁴

¹Departamento de Medicina, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.
<https://orcid.org/0009-0005-1386-3192>

²Departamento de Medicina, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-4655-6250>

³Departamento de Medicina, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia.
<https://orcid.org/0009-0004-6533-480X>

⁴Fac Ciències Salut Blanquerna, Universidad Ramon Llul, Barcelona, España.
<https://orcid.org/0000-0002-7498-5346>

Autor de correspondencia: Yelson Alejandro Picón James. Fac Ciències Salut Blanquerna, Universidad Ramon Llul, Barcelona, España. Correo electrónico: colmedsurg.center@gmail.com

PALABRAS CLAVES: Histamine H1 Antagonists; Seizures; Child; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

KEYWORDS: Antagonistas de los Receptores Histamínicos H1; Convulsiones; Niño; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos.

Las crisis sintomáticas agudas, en cualquiera de sus formas, constituyen un motivo frecuente de atención médica en infantes y adultos mayores (1). Sin embargo, en las etapas extremas de la vida (infancia temprana y vejez) su aparición adquiere un matiz de mayor vulnerabilidad, no solo por las implicaciones clínicas inmediatas, sino por el potencial riesgo de consecuencias neurocognitivas a largo plazo (2). En la infancia, especialmente durante los primeros dos años de vida, el cerebro atraviesa un proceso de desarrollo acelerado, y cualquier interrupción, incluso transitoria, puede tener efectos relevantes (1,2). Es por ello que cualquier factor que potencialmente aumente la susceptibilidad a convulsiones merece una atención cuidadosa desde la medicina clínica y la salud pública.

En paralelo, los antihistamínicos, particularmente los de primera generación, siguen siendo una de las terapias más utilizadas para tratar síntomas comunes como la congestión nasal, la rinorrea y el prurito, tanto en infantes como en adultos (3). Su disponibilidad, bajo costo y acción rápida han favorecido su uso generalizado, a menudo sin suficiente consciencia de sus efectos adversos (3). Estos medicamentos, al atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica, pueden generar somnolencia, mareo, alteraciones cognitivas e incluso, como se ha venido sugiriendo, efectos sobre la actividad eléctrica cerebral (4). A pesar de que los antihistamínicos de segunda generación fueron desarrollados justamente para mitigar estos riesgos, la práctica clínica muestra que muchos profesionales, y también cuidadores, siguen recurriendo a las formulaciones más antiguas, especialmente en poblaciones pediátricas (3).

Muy recientemente, Kim y colaboradores (5) publicaron los resultados de una cohorte basada en datos poblacionales de Corea del Sur, que incluyó a más de 11 mil infantes que experimentaron una crisis sintomática aguda tras haber recibido, en algún momento, una prescripción de antihistamínicos de primera generación (5). A través de un diseño tipo *case-crossover*, donde cada infante actuó como su propio control, se compararon periodos de exposición reciente (1 a 15 días antes del evento) con periodos control más distantes (31 a 45 y 61 a 75 días antes del evento). Los investigadores encontraron que, el riesgo de crisis sintomáticas se incrementó en un 22% (OR ajustado 1,22; IC 95%: 1,13–1,31) tras la prescripción de estos fármacos, siendo el efecto más pronunciado en el grupo de 6 a 24 meses de edad, donde el riesgo aumentó en un 49% (OR ajustado 1,49; IC 95%: 1,31–1,70) (5).

Este hallazgo adquiere aún más relevancia si consideramos que esta es precisamente la etapa donde el desarrollo cerebral es más intenso, y donde la barrera hematoencefálica todavía no está completamente formada (6). A esto se suma que las vías metabólicas hepáticas encargadas de procesar fármacos también se encuentran en maduración, lo que puede aumentar la biodisponibilidad de estos compuestos en el sistema nervioso central (6). Así, lo que para un infante o un adulto puede ser un medicamento inofensivo, para un lactante podría representar un riesgo no despreciable (6).

Sin embargo, en 2023, un estudio con diseño y enfoque similares (7), pero dirigido a evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares (arritmias e isquemia miocárdica) tras el uso de antihistamínicos de primera generación, y que incluyó a más de 5.600 infantes, encontró un aumento del 20% en el riesgo de eventos cardiovasculares dentro de los 15 días posteriores al uso de estos medicamentos (OR ajustado 1.20; IC 95%: 1.13–1.27). Aquí, los efectos fueron más marcados en pediátricos de menor edad, y se mantuvieron estables en los análisis por subgrupos y sensibilidad (7). Esto constituye evidencia adicional de toxicidad sistémica.

Vale resaltar que, el estudio de Kim y colaboradores (6) tuvo el acierto de realizar análisis de sensibilidad utilizando ventanas de exposición más cortas (10 y 5 días), y aun así los resultados se mantuvieron consistentes, con riesgos incluso mayores. Esto refuerza la solidez metodológica del estudio y sugiere una relación temporal directa. Además, al excluir medicamentos combinados y centrarse únicamente en formulaciones puras de antihistamínicos de primera generación, los hallazgos persistieron, lo cual reduce la posibilidad de sesgos relacionados con otros principios activos (6).

Más allá de los resultados, este estudio abre una serie de interrogantes. ¿Qué tanto estamos subestimando los efectos neurológicos de medicamentos comunes en infantes de edades más precoces? ¿Es posible que existan otros eventos adversos poco explorados en este grupo etario? ¿Estamos adecuadamente informando a padres y cuidadores sobre los riesgos de estos tratamientos aparentemente inofensivos?

Es claro que se requiere una revisión crítica de las recomendaciones actuales sobre el uso de antihistamínicos de primera generación, especialmente en menores de dos años. Si bien en muchos países estos productos requieren prescripción médica en esta franja etaria, la realidad es que su uso sin supervisión médica sigue siendo común. Las implicaciones trascienden la práctica clínica: afectan la política regulatoria, las guías terapéuticas y los programas de farmacovigilancia.

Por último, los hallazgos de Kim et al. (6) podrían servir como punto de partida para futuras investigaciones en otras poblaciones vulnerables. En adultos mayores, por ejemplo, el uso concomitante de múltiples fármacos con acción sobre el sistema nervioso central podría potenciar efectos adversos similares, aunque por mecanismos distintos. Asimismo, sería

pertinente explorar si existen factores genéticos o neurobiológicos que predispongan a ciertos individuos a sufrir crisis sintomáticas agudas tras el uso de estos antihistamínicos.

Desde una perspectiva de neurología global (8), estamos ante una señal de alerta que no debe ser ignorada. La prudencia en la prescripción, el uso racional del medicamento y la investigación continua son fundamentales para garantizar la seguridad de los tratamientos en la infancia. En este orden de ideas, este interrogante constituye una línea relevante de investigación, que puede ser de interés para investigadores, tanto a nivel local, como regional y global en salud neurológica (9,10).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Agradecimientos

Ninguno.

Declaraciones éticas

No aplicable.

Disponibilidad de datos, materiales y códigos

No aplicable.

Contribución de autores

Carlos Andrés Rendon Valencia: conceptualización, investigación, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición, aprobación de la versión final. Arlena María Llamas Cera: conceptualización, investigación, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición, aprobación de la versión final. Liseth Paola Herrera Mendoza: conceptualización, investigación, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición, aprobación de la versión final. Yelson Alejandro Picón James: conceptualización, investigación, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición, aprobación de la versión final.

Declaración de uso de IA

Los autores declaran no haber utilizado inteligencia artificial para la investigación o redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Kämppi L, Puolakka T, Ritvanen J, Tuppurainen K, Pääkkilä J, Kuisma M, et al. Burden of suspected epileptic seizures on emergency services: A population-based study. *Eur J Neurol*. 2023; 30(8):2197-2205.
2. Ioannou P, Foster DL, Sander JW, Dupont S, Gil-Nagel A, Drogon O'Flaherty E, et al. The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. *Brain Behav*. 2022; 12(9):e2589.
3. Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/>
4. Borowy CS, Mukherji P. Antihistamine Toxicity. [Updated 2023 Apr 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482318/>
5. Kim JH, Ha EK, Han B, Han T, Shin J, Chae KY, et al. First-Generation Antihistamines and Seizures in Young Children. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(8):e2429654.
6. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf*. 2001; 24(2):119-47.
7. Kim JH, Cha HR, Ha EK, Kwak JH, Kim H, Shin J, et al. Association between First-Generation Antihistamine Use in Children and Cardiac Arrhythmia and Ischemic Heart Disease: A Case-Crossover Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(8):1073.
8. Ortega-Sierra MG, Durán-Daza RM, Carrera-Patiño SA, Rojas-Núñez AX, Charry-Caicedo JI, Lozada-Martínez ID. Neuroeducation and neurorehabilitation in the neurosurgical patient: programs to be developed in Latin America and the Caribbean. *J Neurosurg Sci*. 2022; 66(3):271-272.
9. Lozada-Martinez ID, Hernandez-Paz DA, Fiorillo-Moreno O, Picón-Jaimes YA, Bermúdez V. Meta-Research in Biomedical Investigation: Gaps and Opportunities Based on Meta-Research Publications and Global Indicators in Health, Science, and Human Development. *Publications*. 2025; 13(1):7.
10. Lozada-Martinez ID, Lozada-Martinez LM, Fiorillo-Moreno O. Leiden manifesto and evidence-based research: Are the appropriate standards being used for the correct evaluation of pluralism, gaps and relevance in medical research? *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2024; 54(1):4-6.