

*Sobre*  
ACTUALIZACION FARMOCLINICA DE LOS ANTIHISTAMINICOS

El descubrimiento de Sir Henry Dale de que la histamina era "el" mediador químico de las reacciones alérgicas y anafilácticas abrió un amplio horizonte a la fisiopatología, la farmacología y sobre todo a la terapéutica.

Boved y Staub, en 1937, descubrieron que un derivado fenoxietilenamínico bloqueaba los efectos de la histamina pero era muy tóxico para su uso en la especie humana. Pocos años después, en 1944 se demostró que ~~otro~~ derivados piperilamínico, <sup>producción</sup> ~~tenían~~ efecto antihistamínico más potente, y ~~mucho~~ menos ~~toxicidad~~. Muy pronto siguieron apareciendo nuevos antihistamínicos entre ellos la difenhidramina y la triptelenamina, con lo que se inició la época de los antihistamínicos, como agentes preventivos y auxiliares de tratamiento de los fenómenos alérgicos.

En la década siguiente se demostró que aunque la histamina era, en efecto, un mediador químico de la reacción alérgica y anafiláctica, no era el único. *Hoy se sabe que en* el complejo mecanismo de tales reacciones participan también otros mediadores químicos como las prostaglandinas, los leucotrienos y otros más.

*Así mismo se precisó*  
~~También se estableció~~ que los antihistamínicos, que, para entonces ya se habían sintetizado por decenas, eran útiles <sup>de las enfermedades</sup> en el tratamiento ~~sintomático~~ de las alergias, ~~pero~~ *pero* ~~que~~ no agentes específicos de curación; no obstante, desde entonces, se convirtieron en medicamentos de amplio uso terapéutico.

Como uno de los fenómenos fisiopatológicos que se produce en la reacción alérgica es la inflamación, los corticoesteroides entraron, con mucho ruido, en el arsenal medicamentoso antialérgico, especialmente para el tratamiento sintomático del asma. Más tarde les tocó el tur-



no a los estabilizadores de membrana y preventivos de la degranulación de los mastocitos y otras sustancias que, de una manera u otra, ayudan en el tratamiento de las afecciones alérgicas.

Ninguno de los nuevos agentes terapéuticos ha desplazado a los antihistamínicos, por lo contrario, la búsqueda de antihistamínicos más eficientes ha continuado <sup>en forma</sup> sistemática ~~carante~~.

Los primeros antihistamínicos, llamados también de primera generación, como la meperidina (Neoantergán), la difenhidramina (Benadryl) o la prometacina (Fenergán), tuvieron en común por lo menos dos características: a), <sup>su</sup> poca potencia específica, haciendo indispensable el administrar en dosis de 50 o más miligramos por vez y b), <sup>Un</sup> efecto depresor del sistema nervioso central relativamente intenso que, hasta permitía catalogarlos como drogas hipnóticas.

Si, como se ha vuelto de moda, hablar de "generaciones", nos referimos a una segunda época de desarrollo farmacológico, la búsqueda de nuevos compuestos químicos, estaba dirigida a obtener sustancias mucho más potentes en sus efectos antihistamínicos, bajo la hipótesis de que al administrar en dosis menores, los efectos depresivos y otros <sup>indeseables</sup> podrían ser mucho menores que los <sup>correspondientes a los</sup> antihistamínicos de la primera generación. Esta búsqueda dio por resultado la obtención de antihistamínicos mucho más potentes, como la d-clorferinamina (Polaramine) de la cual basta con administrar 4 mg por vez o ~~el~~ clemastine (Tavegil), <sup>del</sup> cual basta administrar ~~un~~ mg por vez. Pero a pesar de la baja dosis no desaparecieron los efectos depresivos; moderados, en la d-clorfeniramina y relativamente altos en la clemastine.

<sup>La investigación farmacológica y clínica, en los últimos años, nos ha proporcionado una nueva y variada gama de antihistamínicos.</sup>  
La tercera generación de ~~antihistamínicos~~ <sup>estas nuevas sustancias</sup> se caracteriza por la ausencia de los fenómenos depresivos pero con disminución de la potencia antihistamínica <sup>lo</sup> que obliga a administrar dosis parciales de 10 a 60 mg.



En varios campos de la terapéutica ha sucedido que los primeros medicamentos sintetizados, en un determinado grupo farmacológico, al sintetizarse otros nuevos, <sup>han caído en desuso y se han eliminado de la terapéutica.</sup> ~~los~~ primeros ~~cayeron en desuso~~. Por ejemplo, en el amplio campo de las sulfonamidas el Prontocil o el Sulfatiazol son ahora solo recuerdos históricos.

En el campo de los antihistamínicos, varios <sup>de los</sup> correspondientes a la primera generación no han caído en desuso, e igualmente los de la segunda, porque aún tienen indicaciones apropiadas.

Los primeros antihistamínicos tuvieron una estructura molecular parcialmente <sup>parecida</sup> ~~parecida~~ a la propia histamina, es decir, se caracterizaban por un anillo cíclico unido a una cadena lateral dimetil<sup>etil</sup>etilamínica. Los de las siguientes generaciones tienen estructuras químicas muy diversas y aunque en común todos tienen efectos antihistamínicos, producen también muy diversos efectos farmacodinámicos que se consideran como efectos colaterales, algunos de los cuales resultan inconvenientes en ciertos pacientes o en ciertos estados fisiológicos o fisiopatológicos como el ya mencionado efecto depresor del sistema nervioso central.

Esa misma variedad de estructura química determina que algunos antihistamínicos resulten mejores que otros en determinados pacientes o en determinados momentos fisiopatológicos. Por consiguiente, ¿con qué criterio terapéutico debe preferirse a uno u otro de los tantos antihistamínicos en uso clínico, en la actualidad?

ANTIHTSTAMINTICOS Y PACIENTES AMBULATORIOS.- La gran mayoría de pacientes alérgicos son ambulatorios que deben cumplir con sus tareas normales de trabajo o niños que deben asistir a la escuela. Lo ideal es que los pacien-



tes, durante el día, no estén bajo los efectos depresivos de los antihistamínicos. Además, en los niños pequeños, aunque no tengan obligaciones perentorias que cumplir, es mejor que estén libres de <sup>esos</sup> efectos ~~depresivos~~, que han sido y pueden ser causa de accidentes.

El paciente ambulatorio es, entonces, el objetivo de los antihistamínicos no depresores, es decir, de los de la tercera generación.

¿ Qué conducta terapéutica debería adoptarse para las horas de la noche?

Hay algunas alternativas. En primer lugar, hay antihistamínicos, como el ~~astemisol~~, de efecto prolongado y que los productores sugieren administrar en una dosis de 10 mg cada 24 horas. <sup>pero en</sup> En la práctica, ya sea porque se desarrolla cierto grado de tolerancia ~~que~~ es común a todos los antihistamínicos- o ya por otros mecanismos, <sup>o frecuente</sup> ~~se~~ observa que fuera de los primeros <sup>días</sup>, se vuelve necesario administrar una dosis nocturna. ←

✓ En segundo lugar, el efecto depresivo que conduce al sueño no resulta inconveniente, en muchos casos, cuando el paciente toma la dosis nocturna del antihistamínico de primera o segunda generación y por lo contrario resulta muy conveniente administrar a pacientes con <sup>c</sup>excesivo prurito, especialmente en niños, pues permite un sueño más tranquilo, evita que el niño se despierte repetidamente a lo largo de la noche y se rasque hasta sangrar. En estos y otros casos pueden y deben utilizarse, para las horas de la noche, los antihistamínicos de primera y segunda generación.

En razón del alto costo de los medicamentos, no se puede pasar por alto, en la actualidad, este factor y hay que



considerar, por lo mismo, el costo-beneficio. Los efectos antihistamínicos que constituyen el "beneficio", son semejantes para los tres grupos y las dosis individuales de cada tableta o cápsula o cucharada de jarabe son más o menos equipotenciales. En cambio, el precio difiere entre un 50% a más del 100% entre los antihistamínicos antiguos y nuevos.

También por esta razón, para la noche, puede preferirse el antihistamínico de primera o segunda generación, *que por su acción tiene un precio menor que los nuevos.*

#### PACIENTES EN REPOSO

Cuando el paciente, por la intensidad de su afección alérgica u otra causa patológica, debe permanecer en reposo, sea en su propia casa o en un hospital, durante el día, según las circunstancias, pueden utilizarse cualquiera de los antihistamínicos. Si es necesario mantener cierta sedación del paciente es posible que esta se consiga con solo el correspondiente antihistamínico sin recurrir a hipnóticos o tranquilizantes diazepínicos; de lo contrario se administrará uno de los no sedantes. Para la noche, sobre todo si el paciente se queja de insomnio, prurito u otros síntomas que impida el sueño reparador, será aconsejable un antihistamínico de alta potencia sedante.

Hay que recordar que hay un efecto potenciativo recíproco entre ~~as~~ antihistamínicos y drogas sedantes, hipnóticas y anestésicas generales, por consiguiente en pacientes que están bajo tratamiento antihistamínicos hay que disminuir la dosis de estas otras sustancias, en caso de ser utilizadas.

#### LOS EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS

Entre los efectos anticolinérgicos más notables están: la sequedad de la boca, la disminución y espesamiento de las secreciones bronquiales, inconveniente en la genera-



lidad de los asmáticos, cierto grado de dilatación de la pupila y visión borrosa, trastornos gastrointestinales y urinarios.

Aunque en la generalidad de los pacientes estos efectos anticolinérgicos son indeseables, en algunos, tal efecto es terapéuticamente útil. Por ejemplo, en pacientes con intensa rinoreea, en niños que a más de su proceso alérgico sufren de diarrea o espasmos intestinales y en otros casos en los que están precisamente indicadas las drogas anticolinérgicas, pero hay que recordar que los antihistamínicos con mayor efecto anticoninérgico, son también los más sedantes o depresores del sistema nervioso central.

#### OTROS EFECTOS

Algunos de los otros efectos colaterales de los antihistamínicos, en ciertas circunstancias, pueden tener utilidad terapéutica; por ejemplo, el efecto antiemético de los fenotiazínicos y piperidínicos, en niños con náusea o vómito o el efecto antitusígeno de varios de los antihistamínicos, en pacientes que por la alergia u otra causa patológica, sufren de tos pertinaz e improductiva.

También los antihistamínicos inhiben la rinoreea intensa del resfriado común y la gripe o influenza, efecto que ha sido utilizado en la preparación de un crecido número de especialidades farmacéuticas que junto con analgésicos, sustancias antitusígenas y otras se utilizan en el tratamiento sintomático de las indicadas afecciones.



- Amer. Med. Ass.: Histamine and Antihistamines. En: Drug Evolutions, 5<sup>o</sup> Edic. Chicago, 1984.
- AWOUTERS, F., NIEMEGEERS, C.J., JANSSEN, P.A.: Pharmacology of the specific histamine H<sub>1</sub>-antagonist astemizole, *Arszneim-Forsc* 33:381-8, 1983
- CLISSOLD, S.P., SORKIN, E. M., GOA, K. L.: Loratadine: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drug* 37: 42-57, 1989.
- CIRILLO, V. J., TEMPERO, K.F.: Pharmacology and Therapeutic use of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antihistamines, in Miller R.R., GREENBLATT, D.J (eds): *Drug Therapy Reviews*. Elsevier/North Holland, vol 2, 24-47, New York 1979.
- CHAPMAN, P.H., RAWLINS, M.D.: A randomized single-blind study of astemizole and chlorpheniramine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*; 13:593 1982.
- CHANG, R.S., TRAN, V.T., SNYDER, S.H.: Characteristics of histamine H<sub>1</sub> receptors in peripheral tissues labelled with <sup>3</sup>H-mepyramine. *J.Pharmacol. Exp., Ther.*, 209:437-442, 1979
- FRIEDMAN, H.M.: Loratadine: a potent, non-sedating, and long-acting H<sub>1</sub> antagonist. *American Journal of Rhinology* 1:95-99, 1987.
- JANSSENS, F., TORREMANS, J., JANSSEN, M., and others.: New antihistaminic N-heterocyclic 4-piperidenamines. 2. Synthesis and antihistaminic activity of 1 (4-fluorophenyl) menthyl -N-(4-piperidinyl) -1H- benzimidazol-2- amines. *J Med Chem*, 28:1934-43, 1985.
- KENJI, T., MASAAKI, A., and others.: Antiallergic Effects of Astemizole on Immediate Type Hypersensitivity Reactions. Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan 1990.
- LEVRON, J.C., GILLARDIN, J.M., SABBAH, A.: L'astémizole: données pharmacologiques et pharmacocinétiques, *Allergie et Immunologie* -volumen 22- No 6 - 1990
- MANN, K.V., GROWE, J.P., TIETZE, K.J.: Non-sedating histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist. *Clinical Pharmacy* 8:331-334, 1989.
- NARANJO, P.: *Farmacología: Reacciones indeseables por drogas*. 2a ed., Edit Fournier, S.A., La prensa Médica Mexicana, México, 1968, 246 pp. 10 x 12,5.
- NARANJO, P.: Los antihistamínicos en el tratamiento de las quemaduras. *Gac. Méd.*, 8:414, 1953.
- NARANJO, P y BANDA DE NARANJO, E.: Local anesthetic activity of some antihistaminic and anticholinergic activities. *Arch/ int Pharmacodyn.*, 113: 313-335, 1958.
- NARANJO, P y BANDA, E.: Studies of the combined action of some antihistaminic agents. *An. Allergy*, 11:699-716, 1953



- BOVET, D. et WALTHERT, F.: Structure Chimique et Activité Pharmacodynamique des Antihistaminiques de Synthèse. Imprimerie de la Cour d'Appel, Paris 1944.
- DALE, H. H.: The Anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea-pig J. Pharmacol. E Exper. Therap., 1913, 4, 167.
- DALE, H. H.: Antihistamine substance. Brit. M. J., 1948, 2, 28 I.
- DALE, H. H. and LAIDLAW, P. P.: The physiological action of B-iminazolyethylamine. J. Physiol., 1916, 41, 318.
- HALPERN, B. N.: Sur de le mecanisme d'action des antihistaminiques de synthese. Presse Méd., 1949, 57, 949.
- NICHOLSON, A. N., STONE, B. M., SPENCER M, B.: Antihistamines and visual function: studies on dynamic acuity and the pupillary response to light. Br J Clin Pharmacol 1982; 14:683-90.
- PLAUT, M.: Histamine, H1 and H2 antihistamines, and immediate hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 63:371-375, 1979.
- ROTH, T., ROETRS, T., KOSHOREK, G., and others.: Sedative effects of antihistamines. Journal of Allergy and Clinical Immunology 80:94-98, 1987.
- TROISE, M. D., VOLTOLINI, M. D, and others.: A double-blind comparative trial of astemizole and terfenadine for the treatment of hay fever, Allergie et Immunologie -volumen 21-No 10- 1989.
- WAUQUIER, A., VAN DEN BROECK WAE., AWOUNTERS, F. H.: A comparison between astemizole and other antihistamines on sleep wakefulness cycles in dogs Neuropharmacology; 20: 853-9, 1981.
- WEST, S.: et al: Review of antihistamines and the common cold. Pediatrics 56: 100-107, 1975.