

## USO APROPIADO DE LOS ANTIHISTAMINICOS

Por Plutarco Naranjo

Ex-Vicepresidente de la Asociación International de  
Alergología y Immunología Clínica

Ex-Presidente de la Asociación Latinoamericana de  
Alergología

Ex-Presidente de la Academia Ecuatoriana de Medicina

USO APROPIADO DE LOS ANTIHISTAMINICOS  
Por Plutarco Naranjo

Los antihistamínicos constituyen una familia farmaco lógica caracterizada por inhibir o neutralizar los efectos de la histamina. Tienen un uso bastante amplio en el tratamiento sintomático de algunas afecciones alérgicas.

HISTAMINA Y RECEPTORES  $H_1$  Y  $H_2$

A raíz del descubrimiento de que la histamina es un mediador químico de la reacción alérgica (ahora hay que precisar, se trata de la reacción tipo I o inmediata) se estudiaron extensamente los efectos de esta substancia sobre las células o tejidos efectores, como la fibra lisa de los distintos órganos. En la Tabla I se resumen algunos de los más importantes efectos.

En las últimas décadas se ha descubierto que la histamina actúa también sobre células que intervienen como mediadoras de la reacción alérgica. La reacción antígeno-anticuerpo (inmunoglobulina E, IgE), que se produce a nivel de las membranas de los mastocitos y basófilos determina la liberación primaria de histamina y otros mediadores químicos. Pero a su vez, la histamina es capaz de actuar, en un segundo momento sobre mastocitos, polimorfonucleares y otras células, determinando, junto con otros mediadores primarios, la liberación de nuevas substancias farmacodinámicamente muy activas, es decir de mediadores secundarios, entre los cuales hay que mencionar <sup>α, β</sup> prostaglandinas (PGs) y <sup>γ</sup> leucotrienos (LTs).

Otro aspecto importante sobre la acción ~~y efectos de~~ biológica de la histamina se refiere al descubrimiento de dos tipos de receptores químicos, denominados  $H_1$  y  $H_2$ , que constituyen los sitios químicos selectivos, de unión de la histamina con las membranas celulares.

en la literatura de años atrás, Cuanto se ha mencionado antes como efectos de la histamina, se refiere a los que se producen cuando este mediador químico actúa sobre los receptores  $H_1$ . En cambio, actuando sobre los receptores  $H_2$  produce otros efectos, como el tan conocido aumento de la secreción ácida del estómago (Tabla I).

La densidad y distribución de los receptores  $H_1$  y  $H_2$  es diferente. En general, los receptores  $H_1$  son más universales, los  $H_2$  abundan en el estómago y sólo en escasa proporción en otros órganos, incluyendo la musculatura lisa bronquial.

El bloqueo de los receptores es bastante selectivo. Los que han sido "clásicamente" conocidos como antihistamínicos, desde el antergán, sintetizado hace más de 40 años, son los bloqueadores  $H_1$ . Compuestos químicos de muy distinta estructura, como la cimetidina, actúan en cambio, como bloqueadores  $H_2$ .

En el uso apropiado de los antihistamínicos hay que tener también en consideración los nuevos conceptos sobre los efectos de la histamina, pues se aclaraan los y porque tienen de la heterogeneidad de tales efectos.

Lo que se va a indicar a continuación se refiere únicamente a los antihistamínicos  $H_1$ .

#### ANTIHISTAMINICOS: ACTIVIDAD Y EFECTOS COLATERALES

Los primeros antihistamínicos, como el antergán, resultaron ser pocos potentes. Una molécula de antergán bloqueaba sólo un pequeño número de moléculas de histamina. Además provocaba importantes efectos secundarios y era bastante tóxico.

La síntesis de la difenhidramina (Benadryl) representó un campo importante en el progreso de la terapia antihistamínica; en efecto era más potente pero aún ofrecía el inconveniente de los efectos colaterales, en particular,

el de la depresión del sistema nervioso central. Por otra parte si la toxicidad se determina en términos de LD50, en cobayos u otros animales de laboratorio, resulta que el Benadryl es uno de los antihistamínicos de mayor toxicidad. Desde luego todo el grupo de antihistamínicos ofrece un margen de seguridad bastante amplio (Tabla II).

Los derivados fenotiazínicos que se obtuvieron poco después, aunque presentaron ciertas propiedades terapéuticas interesantes, tuvieron también el inconveniente de un fuerte efecto depresivo del sistema nervioso central.

Por estas razones, químicos y farmacólogos dedicaron mucho esfuerzo en la consecución de compuestos más potentes, bajo la hipótesis de que al administrar en pocos miligramos, debido a su mayor potencia, los efectos colaterales fuesen mínimos.

Como puede verse en la Tabla III el objetivo de obtener antihistamínicos más potentes se cumplió a cabalidad. De las dosis de 25 a 100 miligramos por administración, que debían repetirse hasta cuatro veces al día, en el caso del Benadryl o la piritbenzamina, se ha llegado a drogas como la <sup>laclémastina</sup> <sup>azatadina</sup> Tavegyl y la Idulamina, de las cuales basta la administración, por vez, de 1 milígramo y su repetición de dos a tres veces por día.

El segundo propósito, de disminuir, en forma marcada, los efectos colaterales y en especial el de la depresión del sistema nervioso central, no ha tenido igual éxito. El Tavegyl, pese a su pequeña dosis, ejerce efectos depresivos parecidos a los del Benadryl.

Estas circunstancias han mantenido vivo el interés por la síntesis de nuevos compuestos químicos que ha culminado en un grupo, cuyo representante más importante es la terfenadina (Teldane), que gracias a que no atraviesa la barrera hemato-encefálica, ofrece la ventaja terapéutica de no producir los efectos depresivos.

### LOS EFECTOS COLATERALES

En la actualidad hay más de 20 antihistamínicos, en uso terapéutico. Pertenecen a varios grupos o familias químicas, de estructuras que van desde las más sencillas como la ~~difenil~~-alquilamínica, hasta estructuras complejas de anillos tricíclicos. Aunque todos estos compuestos tienen en común el efecto bloqueante de los receptores  $H_1$ , cada <sup>droga</sup> ~~uno~~ presenta un espectro de otros efectos farmacodinámicos que, desde el punto de vista terapéutico, resultan efectos colaterales, es decir accesorios al efecto terapéutico. Desde luego hay que considerar que el concepto de efecto colateral no implica, de modo necesario, que se trate de un efecto indeseable, aunque así es en la mayoría de los casos.

Los efectos colaterales más comunes y sobresalientes pueden clasificarse en las siguientes categorías:

- 1.- Efectos sobre el sistema nervioso central
- 2.- Efectos sobre el sistema neurovegetativo
- 3.- Efectos anestésico locales
- 4.- Efectos antiméticos
- 5.- Estimulación del apetito

Aunque la frecuencia e intensidad de los distintos efectos colaterales es una característica de la estructura química de cada antihistamínico, depende también de la reacción individual de cada paciente. En algunos, la difenhidramina o la prometazina producen intensos efectos depresivos, que pueden manifestarse por sueño profundo y prolongado; en otros, las mismas drogas producen escasos efectos de esta naturaleza. Además, el efecto depresivo <sup>sedante</sup> es mayor durante los primeros días de administración y va disminuyendo en días sucesivos.

En la Tabla IV se resumen datos de varios autores sobre los efectos depresivos de antihistamínicos pertenecientes

tes a varios grupos químicos.

#### TRASTORNOS NERVIOSOS CENTRALES

En la Tabla V se resumen los efectos que, con mayor frecuencia, producen los antihistamínicos sobre el sistema nervioso central. Como se ha mencionado ya, los más notorios consisten en efectos depresivos, con disminución de la actividad mental, somnolencia y a dosis más altas o en pacientes muy susceptibles, puede llegarse a la ataxia, la narcolepsia y aún el coma.

El efecto, en cierto sentido paradójico, el de estimulación, con producción de insomnio, irritabilidad y otras manifestaciones, es poco frecuente. Estos efectos ~~se producen observarlos~~ es posible observarlos con la feniramina, la clorfeniramina y otros derivados de este mismo grupo químico. Son muy raros en personas adultas y más frecuentes en niños.

En el diagrama della fig 1 se intenta valorar el efecto depresivo desde los que producen en mayor intensidad como la prometazina, hasta aquellos, como la terfenadina, cuyo efecto depresivo no difiere del placebo, es decir no tiene por sí misma el efecto depresivo.

#### Trastornos neurovegetativos

Los efectos más sobresalientes son del tipo anticolinérgico; clínicamente se manifiestan por sequedad de la boca, espesamiento de las secreciones bronquiales, dilatación de la pupila y por consiguiente, visión borrosa, <sup>inhibición de la actividad de la retina. En</sup> la Tabla VI se enumeran los más importantes trastornos neurovegetativos.

También en este caso, y en apariencia en modo paradójico, algunos antihistamínicos, como la clorfeniramina, son capaces de provocar trastornos diarreicos, dolor abdominal en especial en los niños, así como trastornos urinaria

rios, con tendencia a la retención. Dependiendo de una acción ~~de tipo antihistamínico, algunos, antihistamínicos pueden producir también inhibición de la libido e impotencia transitoria.~~ En el nomograma de la fig 2 se representa la potencia

anticolinérgica, comparativamente a la potencia antihistamínica de algunos de los compuestos más conocidos. Puede verse que algunos, como la clorfeniramina, siendo un potente antihistamínico tiene mínimos efectos anticolinérgicos, en tanto que otros, como la prometazina y la difenhidramina, son casi tan potentes como antihistamínicos que como anticolinérgicos, acercándose su potencia anticolinérgica a la de la atropina. El nuevo compuesto terfenadina, está ~~des~~ provisto de efectos anticolinérgicos.

#### Efectos anestésicos locales

Curiosamente los antihistamínicos tienen también efecto anestésico local. En el diagrama de la fig 3 se representa la potencia del efecto anestésico de varios anestésicos, comparativamente a substancias químicas conocidas como verdaderos anestésicos locales como la procaína entre los de baja potencia y la dibucaína o tetracaína entre los más potentes. Los antihistamínicos se ubican en una zona central entre los menos y los más potentes anestésicos locales, es decir la mayoría son más potentes que la procaína. De paso ~~se ha~~ mencionado el hecho de que los antihistamínicos que son más potentes como anestésicos locales, son también más efectivos para disminuir un síntoma bastante frecuente en la alergia cutánea, el prurito.

#### Efecto antimético

La mayoría de los antihistamínicos producen un efecto antihemético, que puede estar o no relacionado con el efecto anticolinérgico. En la Tabla VII se enumeran algunos de los antihistamínicos más potentes para producir este efecto. Cabe mencionar que algunos, en particular la ~~Bonamina~~, en el campo terapéutico ha dejado de indicar

medicina

sela como antihistamínica, para preferir su uso como droga antiemética y antimareo.

#### Estimulación del apetito

→ Otro efecto colateral interesante de algunos de los antihistamínicos es su capacidad de estimular el apetito. Probablemente se debe a la acción de estos compuestos sobre el hipotálamo. En todo caso, en particular en animales de laboratorio se ha podido demostrar fehacientemente el efecto estimulador del apetito, con el consiguiente aumento de peso.

El antihistamínico más conocido, por este efecto, es la ciproheptadina (Periactín), a tal punto que se han preparado jarabes y otras formas farmacéuticas, adicionando vitaminas, con la indicación especial de estimulante del apetito.

En los primeros tiempos de uso de los antihistamínicos, nadie había sospechado que algunos de éstos llegaría a tener el efecto estimulador del apetito. Esto revela que a pesar de todos los progresos farmacológicos, aún pueden quedar aspectos nuevos por estudiarse, en especial ~~los que aparecen durante el uso~~ relacionados con el campo terapéutico.

El efecto estimulador del apetito aunque no es universal entre todos los antihistamínicos, tampoco está restringido a solamente las ciproheptadina. En general los derivados fenotiazínicos, son <sup>igualmente</sup> también capaces de producir este efecto, <sup>(Tabla VIII)</sup> también aunque con menor potencia el Tavegyl.

#### LAS INDICACIONES TERAPEUTICAS

Como ha sucedido en cada nuevo capítulo de la farmacología, una vez que se sintetizó el primer antihistamínico, proliferaron nuevos compuestos, muchos de los cuales llegaron al campo de su utilización terapéutica. Era preciso que un organismo independiente de la industria farma

céutica pusiese cierto orden en las indicaciones y en la calificación de la escala de efectividad de tan rica y variada familia farmacodéjica.

En reuniones conjuntas de un comité especial designado por la Academia Nacional de Ciencias y el Comité Nacional de Investigaciones de Drogas, ambos de los EE.UU., se llegó a establecer, lo que en forma resumida se presenta en la Tabla IX<sup>III</sup>. Se han establecido tres niveles de eficacia: <sup>a)</sup> efectivos en el tratamiento sintomático de algunas manifestaciones alérgicas, tanto de la piel como del aparato respiratorio; <sup>b)</sup> probablemente efectivos en disminuir la intensidad de algunos síntomas, en otras afecciones alérgicas y <sup>c)</sup> otro nivel de posiblemente efectivos en algunos cuadros patológicos importantes como el asma, el eczema, etc.

En las Tablas IX y X se resumen los efectos terapéuticos de los antihistamínicos en las rinitis alérgicas y en las urticarias y otras dermatopatías alérgicas.

Hay que insistir, en todo caso, que los antihistamínicos ~~constituyen~~ <sup>son</sup> agentes de tratamiento sintomático y que por lo mismo el tratamiento de las afecciones alérgicas debe complementarse con los otros recursos terapéuticos apropiados, en especial el etiológico, cuando sea posible.

Sin duda, la medicación sintomática es útil, especialmente para disminuir, en forma rápida, la intensidad de ciertos síntomas, sobre todo cuando éstos son intensos o an ponen en riesgo la vida misma. Pero tanto en el campo de la alergia, como en otros campos patológicos, lo fundamental es llegar al diagnóstico etiológico, al consiguiente tratamiento etiológico y en particular, en el caso de la alergia, en particular, a la prevención, siempre que está <sup>sea</sup> possible, de la reacción alérgica.

#### EL ARTE DE SELECCIONAR EL ANTIHISTAMINICO APROPIADO

Cuanto se ha mencionado anteriormente debe llevar a la conclusión de que los antihistamínicos no deben utilizarse en forma indiscriminada. La medicina tiende a volverse, cada vez, más científica, pero nunca dejará de ser también arte. El arte médico basado en el mejor conocimiento científico de estos agentes terapéuticos debe llevar a seleccionar el antihistamínico más apropiado, para cada paciente y aún para cada momento de su administración.

razón  
No hay inconveniente alguno para que a lo largo de las 24 horas del día o de todo un tratamiento no se pueda alternar entre dos antihistamínicos. La posibilidad de disponer de tan variado grupo de agentes terapéuticos, permite al médico seleccionarlos con gran elasticidad.

A. El antihistamínico diurno.- El efecto colateral que ha ofrecido riesgos y ha limitado el uso de los antihistamínicos, sin duda, es el de la depresión sobre del sistema nervioso central. En pacientes cuyo cuadro patológico no impide del trabajo cotidiano, como es el caso de la rinitis, una de las afecciones alérgicas más frecuentes o la urticaria u otras dermatopatías en las que el síntoma que molesta es el prurito, lo ideal es que el antihistamínico no interfiera ni con la actividad intelectual, en general, ni en particular con los reflejos psicomotores, indispensables para la conducción de vehículos, el manejo de máquinas de precisión, etc.

De acuerdo a este criterio, resulta la terfenadina (Teldane) el antihistamínico de elección para las horas del día, para pacientes ambulatorios. En segundo lugar, de acuerdo a mi experiencia personal, vendría la clorfeniramina, especialmente su isómero dextrógiro (Polaramine).   
~~En la actualidad se encuentran en estudio otros antihistamínicos, no depresores del sistema nervioso central.~~  
Para el paciente no ambulatorio, que por la intensidad de su afección u otra causa debe mantenerse en reposo, o más particularmente en cama, el criterio puede ser más elástico.   
~~que no sea antihistamínico tenga efecto depresivo.~~

B. El antihistamínico nocturno. - Si el paciente ambulatorio no sufre de insomnio o los síntomas alérgicos no le perturban el sueño, puede a la noche administrársele el mismo antihistamínico utilizado durante el día; por lo contrario, si se queja de insomnio o la intensidad de la rinitis o sobre todo del prurito, interfieren con el sueño, el tan indeseado efecto colateral, se vuelve terapéuticamente útil; es decir, en estos casos interesa la administración de un antihistamínico que al propio tiempo tenga efectos depresores sobre el sistema nervioso central y faciliten el sueño, como es el caso de la prometazina, la difenhidramina, la clemastina, la ciproheptadina, el Tavegyl, etc.

C. El antihistamínico anticolinérgico. - Los más potentes antihistamínicos anticolinérgicos son también potentes depresores del sistema nervioso central y por consiguiente su uso más apropiado sería para las horas de la noche. Los riniticos empeoran durante la noche, ~~cuando la obstrucción nasal es una intumación y a veces también por la~~ en parte debido al edema de la mucosa y en parte a la hipersecreción; en muchos de ellos los antihistamínicos anticolinérgicos ofrecen ventajas terapéuticas, aunque ~~en~~ algunos se quejan de exagerada sequedad de la mucosa nasofaringea, en cuyo caso tampoco deben utilizarse estos antihistamínicos.

Un aspecto muy importante es el relacionado con los pacientes asmáticos. Hace ya muchos años que se descubrió que el empleo de los antihistamínicos, en pacientes ~~con alergia, con asma~~, podía llevarles a un brusco empeoramiento, lo cual se

debe, precisamente, al efecto anticolinérgico de tales substancias. Al aumentar la densidad de las secreciones bronquiales, <sup>y disminuir la actividad ciliar. Tales secreciones revuelven de</sup> ~~son~~ <sup>de</sup> ~~difícilmente~~ <sup>actualmente</sup> movilizables mediante la tos; el paciente sufre de disnea más intensa y puede, inclusive, entrar en la fase de mal asmático, por el taponamiento de sus vías respiratorias. Por esta razón se ha contraindicado, desde entonces, el uso de los antihistamínicos en el asma. Este aspecto <sup>actual</sup> hay que reconsiderarlo a la luz de los ~~nuevos~~ conocimientos <sup>actuales</sup> sobre los antihistamínicos y a la presencia de nuevos agentes terapéuticos, con poco o ningún efecto anticolinérgico. En todo caso, los antihistamínicos no son medicamentos de primera indicación en el asma, aunque asociados al resto del tratamiento, pueden tener efectos favorables.

El problema fundamental se relaciona con los pacientes que al mismo tiempo sufren de asma y rinitis alérgicas. Entre un 50 a 70% de asmáticos, sufren también de rinitis o rinosinusitis, <sup>En la rinitis, los pacientes</sup> ~~que~~ se benefician más de los antihistamínicos que de los derivados xantínicos o de los agonistas beta-2-adrenérgicos. En estos casos a más del tratamiento broncodilatador, puede <sup>debe</sup> agregarse el tratamiento antihistamílico, utilizando aquellos que no tienen efectos anticolinérgicos y aplicando el criterio antes mencionado, para los pacientes que pueden mantenerse activos durante el día.

D. El antihistamínico para el prurito.— Se mencionó anteriormente que algunos antihistamínicos, como los derivados fenotiazínicos, entre ellos ~~el~~ <sup>la</sup> ~~el~~ <sup>la</sup> ~~los otros como la~~ ciproheptadina <sup>otros</sup> son potentes drogas antipruriginosas. Por consiguiente, si el síntoma dominante es el prurito, estos antihistamínicos serían los de primera indicación, particularmente para las horas de la noche, pues al mismo tiempo <sup>que sucede, figura un efecto fuertemente depresivo, que</sup> son compuestos ~~que producen depresión del sistema nervioso central~~ para las horas del día y alguno de estos otros para las horas de la noche.

E. El antihistamínico para el dermografismo.- El dermografismo es otra manifestación alérgica, en la que predomina el prurito. Según la experiencia clínica aunque ninguno de los antihistamínicos es lo suficientemente efectivo, como para asegurar la supresión del dermografismo, el que resulta un tanto más selectivo es la hidroxicina, que es también un antihistamínico que deprime el sistema nervioso central y tiene un importante efecto anticolinérgico. En segundo lugar podríamos mencionar la ciproheptadina.

F. El antihistamínico para el edema angioneurótico.- El edema angioneurótico que con frecuencia afecta a partes de la cara, en especial párpados y labios y que puede sembrar cierta alarma cuando afecta a la lengua o a la glotis, excepcionalmente va acompañado de prurito. Lo que molesta al paciente es la hinchazón que, subjetivamente, se magnifica. Lo que predomina, en cuanto a la parte fisiopatológica, es la vasodilatación y trasudación de fluidos hacia los espacios extracelulares. Los corticoesteroides, en general, son más efectivos que los antihistamínicos para suprimir el edema angioneurótico. En cuanto a los antihistamínicos, son más eficientes los derivados fenotiazínicos.

G. El antihistamínico antiemético.- También este efecto colateral puede tener una utilización favorable en el tratamiento sintomático de la alergia, cuando uno de los síntomas, <sup>que despierta miedo</sup> lo cual no sucede con frecuencia, es la náusea e inclusive el vómito. En estos casos interesa administrar antihistamínicos que al mismo tiempo tengan el efecto antiemético, como es el caso de la <sup>meclizina</sup> (scopolamina) o los derivados fenotiazínicos.

H. El antihistamínico estimulante del apetito.- El efecto estimulante del apetito, con el consiguiente aumento de peso, se produce en tratamientos de dos o más semanas de duración. En adultos y en especial en las mujeres, rara vez interesa el aumento del apetito, por consiguiente, para tratamientos de larga duración sería preferible no utilizar

la ciproheptadina y los otros antihistamínicos que producen este efecto.

Las madres, por lo general, se quejan de la falta de apetito de los niños. Con frecuencia piden al médico recetar, adicionalmente a la ~~receta~~ <sup>prescripción básica</sup> principal, de cualquier tipo que fuere, algo para despertar el apetito del niño. Hay que prevenirse contra esta exigencia de la madre. En la mayoría de los casos, si se pesa y se mide la talla del niño, se lo encuentra dentro de valores normales e inclusive con sobrepeso, casos en los cuales sería inconveniente administrar un antihistamínico que aumente el apetito. Por el contrario, si el niño tiene bajo peso, podría administrársele un antihistamínico estimulador del apetito, aunque en este aspecto no hay consenso entre los pediatras. <sup>los</sup> ~~antihistamínicos que estimulan el apetito son, en menor lugar, la ciproheptadina y en segundo lugar los derivados fenotiazínicos.~~

#### LOS ANTIHISTAMINICOS EN PEDIATRIA

*de mi  
inter al  
punto de  
pág. 14*

Conviene agregar pocos y breves conceptos sobre el uso de los antihistamínicos en los niños.

*Es conveniente relizar el efecto de*  
En primer lugar, hay que indicar que las afecciones alérgicas son bastante frecuentes en los niños. En la Tabla XII se indican algunas características. En las estadísticas de diversos países, se encuentra que más del 50% de las alergias se registran en niños menores de 15 años y en particular en menores de 5 años, también con diferencias atribuibles al sexo.

Los antihistamínicos tienen su indicación en el amplio campo de la pediatría, teniendo en cuenta los posibles efectos colaterales, que, aunque parecidos a los de los adultos, pueden ofrecer ciertas modalidades especiales. En la Tabla se presentan algunos trastornos relacionados con los efectos depresivos.

Como se mencionó anteriormente en los niños aparecen, con más frecuencia que en los adultos, trastornos gastrointestinales, como náusea, vómito, diarrea, dolor gástrico,

producidos por antihistamínicos como la clorfeniramina.

La vía parenteral Para concluir conviene mencionar, cosa que es aplicable a cualquier medicamento, cuando se administra por vía parenteral y más todavía por vía intravenosa, los efectos tanto terapéuticos como colaterales son mucho más intensos. El efecto depresivo puede ser de tal magnitud que el paciente no puede mantenerse despierto. Por consiguiente, el uso de la vía parenteral, debe restringirse a los casos es trictamente indispensables y con pacientes que pueden guardar reposo durante varias horas consecutivas.

Resumen  
de la  
pág. 13

Resumen

## USO APROPIADO DE LOS ANTIHISTAMINICOS Dr. Plutarco Naranjo Universidad Central del Ecuador, Quito.

La histamina a más de los tan conocidos efectos sobre tejidos efectores, es también capaz de liberar mediadores secundarios, como PGs y LTs, de mastocitos, basófilos y neutrófilos. A su vez los anti-histamínicos "clásicos", es decir los que bloquean los receptores H<sub>1</sub>, son también capaces de inhibir la liberación de tales mediadores. Nuevo aspecto que hay que considerar en su uso terapéutico.

Los antihistamínicos pertenecen a varias familias químicas, de estructuras que van desde las más sencillas como la difenil-alquilamínica, hasta complejas, tricíclicas. Aunque todos tienen, en común, el efecto bloqueante de los receptores H<sub>1</sub>, cada compuesto presenta un espectro de otros efectos considerados como colaterales. Entre ellos los más importantes son: 1) Inhibición del sistema nervioso central; 2) efecto anticolinérgico; 3) anestesia local; 4) efecto antiemético; 5) estimulación del apetito. Cada uno de estos efectos varía ampliamente según el antihistamínico.

Hay cierto grado de selectividad de efecto de cada compuesto. Algunos son más potentes como antipruriginosos; otros en cambio, son más potentes para inhibir el edema angioneurótico y su campo de aplicación está en este síndrome; otros son más selectivos en inhibir el dermografismo, mientras otros inhiben mejor la vasodilatación de las mucosas nasales. La ausencia de efectos depresores del sistema nervioso central es una ventaja importante para la administración de estas drogas a pacientes que tienen que trabajar y en general para las horas del día. Inversamente, aquellos que producen depresión pueden ser más apropiados para los pacientes en cama o para su administración durante la noche.

En conclusión, el uso terapéutico de los antihistamínicos no debe ser indiscriminado. El uso más eficiente depende del buen criterio con el que el médico maneje estos medicamentos.

TABLA I

CLASIFICACION DE LOS PRINCIPALES ANTIHISTAMINICOS

1. DERIVADOS ETANOLAMINICOS:

Grupo A:

DIFENIDRAMINA (Benadryl)  
BROMODIFENIDRAMINA (Ambodryl)  
CARBINOXAMINE (Clistín)

Grupo B:

DOXILAMINA (Decaprín)  
DIFENILPIRALINE (Diafen)  
CLEMASTINA (Tavegyl)

2. DERIVADOS ALQUILAMINICOS:

Grupo A:

PROFENPIRIDAMINA (Trimetón)  
CLORFENIRAMINA (Clorotrimetón)  
DEXCLORFENIRAMINA (Polaramina)  
BROMOPENIRAMINA (Dimetane)  
DEXBROMOPENIRAMINA (Disomer)  
FENIRAMINA (Avil)

Grupo B:

CLORCICLIZINA (Perazil, Diparalene)  
PIROBUTAMINA (Pyronil, Copironil)  
TRIPROLIDINE (Actidil)  
DIMETINDENE (Forhistal)

3. DERIVADOS ETILENODIAMINICOS:

Grupo A:

TRIPELENAMINA (Piribenzamina)  
PIRILAMINA o PIRAMISAMINA (Neo-antergán)

... 2 ...

TONZILAMINA (Neohetramina)  
(Avapena)

Grupo B:

METAFENILENE (Diatrín)  
METAPIRILENE (Histadil)  
TENILDIAMINE (Tenfadil)  
CLOROPEN (Tagatén)

Grupo C:

ANTAZOLINA (Antistina)  
LUVISTIN (Calcistín)

Grupo D:

DIMETINDENE (Triten)

4. DERIVADOS FENOTIAZINICOS:

Grupo A:

PROMETAZINA (Fenergán)  
TRIMEPRAZINE (Temaril)  
TIAZINAMÍUM (Multergán)

Grupo B:

PIRATIAZINA (Pirrolazote)  
METDILAZINE (Tacularil)

5. DERIVADOS PIRIDINDENICOS:

VENINDAMINA (Thephorin)  
MEBHIDRALINA (Incidal)

... 3 ...

6. MISCELANEOS:

Grupo A:

AZATIDINE (Idulamine)

CIPROHETADINA (Periactín)

Grupo B:

CLEMIZOLE (Allercur)

TENALIDINE (Sandosfén)

BENZILAMINA (Soventol)

BUCLIZINE (Longifen, Postafen)

Grupo C:

ASTEMIZOL (Histamal)

Grupo D:

TERFENADINA (Teldane).

TABLA II  
ACION Y EFECTOS DE LA HISTAMINA

**A. SOBRE RECEPTORES H<sub>1</sub>**

**1. DE CELULAS EFECTORAS**

- a. FIBRA LISA: Contracción.
- b. CELULAS EXOCRINAS: Secreción.
- c. LECHOS VASCULARES: Vasodilatación y aumento de la permeabilidad (Triple respuesta de Lewis).
- d. CORAZON: Ligera inhibición del sistema cardio- conductor.

**2. DE CELULAS MEDIADORAS**

- a. MASTOCITOS: Liberación de leucotrienos (LTs) y otros mediadores.
- b. POLIMORFONUCLEARES: Liberación de prostaglandinas (PGs) y tronboxanos (TXs).
- c. EOSINOFILOS: Quimiotaxis y activación de los mismos.
- d. MACROFAGOS: Aumento de su actividad y liberación de mediadores y enzimas.

**3. TRAS CELULAS**

- a. SISTEMA NERVIOSO PIRIFERICO: Prurito.
- b. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Activación del EEG; cefalea.

**B. SOBRE RECEPTORES H<sub>2</sub>**

- a. ESTOMAGO: Aumento de la secreción ácida.
- b. MASTOCITOS: Liberación de PGE<sub>2</sub>.

... 2 ...

- c. BASOFILOS: Modulación de la liberación de mediadores.
- d. FIBRA LISA: Relajación.
- e. BRONQUIOS: Dilatación.

C. Sobre receptores colinérgicos

Efectos similares a la acetilcolina, pero poco intensos.

T A B L A III

Índice terapéutico (DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>) de varios antihistamínicos

(En referencia a la protección del broncoespasmo por histamina.  
Naranjo y de Naranjo, 1.953).

<u>Antihistamínico</u>	<u>Índice Terapéutico</u>
Hista-3, 15 *	910
Necantergan	567
Multergan	139
Phenergan	119
Neochetramine	47
Trimeton	92
Histadyl	14
Thephorin	21
Antistin	13

\* Asociación, a partes iguales, de Necantergán, Trimeton y Neochetramina.

TABLA IV

POTENCIA RELATIVA DE ACTIVIDAD ANTIHISTAMINICA

(Calculada en términos de dosis efectiva media  
(DE50) para inhibir el broncoespasmo histamínico)

<u>ANTIHISTAMINICO</u>	<u>POTENCIA</u>	<u>ANTIHISTAMINICOS</u>	<u>POTENCIA</u>
(Basado en: Stone colab. 1961)		(Basado en: Naranjo y de Naranjo, 1953)	
CIPROHEPTADINA (Periactin).....	180	PIRILAMINA (Neoantergán).....	35
CLORFENIRAMINA (Clorotimetón) .....	120	TAZINAMIDIN (Maltergán) .....	30
TRIMEPRAZINA (Temaril) .....	50	PROMETAZINA (Fenergán) .....	3,6
PIRILAMINA (Neoadtergán).....	20	TONZILAMINA (Neohetramina).....	1,7
TENILPIRAMINA (Tenilene).....	6	PROFENPIRIDAMINA (Trimetón).....	1,5
DIFENIDRAMINA (Bengdryl).....	1	METAPIRILENE (Histadil).....	1,3
TERALDILINE (Sandostén).....	0,5	FENINDAMINA (Thephorin).....	1,2
		ANTAZOLINA (Antistina).....	1,0

TABLA V

DOSIS TERAPEUTICAS DE LOS ANTIHISTAMINICOS  
(Vía oral)

BENADRYL	25-100 mg/4/día
PIRIBENZAMINA	25-100 "
FENERGAN	20-50 mg/3/día
ALLERCUR	20 2-4/ día
CLOROTRIMETON	4mg/3/día
TAVEGYL	1mg/2-3/día
IDIULAMINE	1 "

TABLA VI

FRECUENCIA DE EFECTOS COLATERALES

ANTIHISTAMINICOS	EFFECTOS Somnolencia	COLATERAL. Todos
DIFENHIDRAM (Benzdryl)	25%	63%
PROMETAZINA (Fenergán)	35%	65%
TRIPELENAMINA (PBZ)	10%	32%
MEPENDINA (Neocantergán)	20%	25%
CLORFENIRAMINA (Clort.)		10%
TENALDINE (Sandosten)		10%
EN DOBLE CIEGO:		
CLORFENIRAMINA		18%
TERFENADINA (Teldane)		11%
PLACEBO		8%

TABLA VII

TRASTORNOS NERVIOSOS CENTRALES

A. DEPRESION: De actividad mental, somnolencia, ataxia, narcolepsia, coma.

B. ESTIMULACION: Insomnio, irritabilidad, nerviosismo, hiperreflexia, convulsiones.

C. OTROS: Sueños y pesadillas, delusión, alucinación, confusión, psicosis tóxica, crisis convulsivas.

D. EN DOSIS TOXICAS: Profunda depresión del sistema nervioso central, coma.

TABLA VIII

DEPRESION DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

POR ANTIHISTAMINICOS

1. MINIMA

(No difiere del placebo)

TERFENADINE (Teldane)

ASTEMIZOL (Histamal)

2. MODERADA

DEXCLORFENIRAMINA (Polaramine)

CLORFENIRAMINA (Clerotrimetón)

CLEMISOL (Allercur)

CLORPIRANINA (Avapena)

CLEMASTINE (Tavegyl)

METHDILAZINA (Tacaryl)

3. INTENSA

TRIPELANAMINA (Piribenzamina)

BROMDIFENHIDRAMINA (Ambodryl)

DIFENHIDRAMINA (Benaréyl)

CIPROHEPTADINA (Periactin)

PROMETAZINA (Fenergán)

TABLA IX

PRINCIPALES TRASTORNOS NEUROVEGETATIVOS

A. ANTICOLINERGICOS: Sequedad de la boca; espesa  
miente secreciones bronquiales; dilatación de la pupila  
la;visión borrosa.

B. OTROS: Mareo, vértigo, tinitus.

C. GASTRO-INFESTINALES: Nausea, vómito, diarrea; calambre gástrico, constipación.

TABLA X

ANTITISTAMINICOS MAS ~~ESTIMULANTES~~

COMO ANTIEMUFICOS

PIPERITAZINA (Penergán)

METIDILAZINA (Tacegyl)

CIPROHEPTADINA (Periactin)

HECLIZINA (Bonalina)

TABLA XI

ANTITISTAMINICOS QUE ESTIMULAN

EL APETITO

1. CIPROHEPTADINA (Periactin)
2. PIPIERITAZINA (Penergán)
3. CLEMANTINA (Tavegyl)
4. AZATIPIRA (Imlamine)

TABLA XII

ESCALA DE EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE LOS  
ANTIHISTAMÍNICOS

1. EFECTIVOS EN:

Urticarias, dermografismo, angioedema, rinitis (estacional, perenne, vasomotora) conjuntivitis alérgica, reacciones anafilácticas (+ adrenalina) prevención de reacciones alérgicas sanguíneas.

2. PROBABLEMENTE EFECTIVOS EN:

Prurito por reacción por drogas, reacción local por picadura de insectos, alergia física.

3. POSIBLEMENTE EFECTIVOS EN:

Tos por espasmo bronquial, asma dermatitis; atópicas; por contacto, neurodermatitis, eccemas alérgicos, dermatitis pruriginosas.

TABLA XIII

EFEKTOS ESPECIFICOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS  
EN LAS RINITIS

INHIBICION DE:

1. VASODILATACION Y EDEMA  
(que determina la obstrucción nasal)
2. RINGRREA
3. ESTOSIDOS.

TABLA XIV

EFEKTOS RELATIVOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS  
EN LAS ERIGATOPIAS

INHIBICION DE:

1. PRURITO
2. ROJORAS
3. ERITEMA
4. EDEMA.

TABLA XV

## TABLA XV

### ANTIHISTAMINICOS MAS SELECTIVOS:

#### EN EL DERMOCRITICO

HIDROXICLINA (Atarax)  
CIPROHEPTALINA (Periactin)

#### EN EL SISTEMA ANTEHISTAMINICO

PROMETAZINA (Penzigán)  
MEBIMILAZINA (Nac, r. 1)  
CIPROHEPTALINA (Periactin)

## TABLA XVI

### ALERGIA EN NIÑOS

1. Bastante frecuente.
2. El cuadro clínico usualmente no reviste gravedad.
3. En la primera infancia son más frecuentes las dermatopatías.
4. Desde la segunda infancia son más frecuentes las alergias respiratorias.

TABLA XVII

EFFECTOS DEPRESIVOS EN NIÑOS

1. ATURDIMENTO, Mareo, puede caerse.
2. SOMNOLIENCIA: Duerme en horas no acostumbradas.  
No se despierta, -  
hay que levantarle.  
Se duerme en la ~~es~~  
cuela.
3. DEPRESION MENTAL, ~~no~~ puede atender  
la clase.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1 Abernathy S: Comparison of different classes of antihistamines in perennial rhinitis. (abstract) Ann Allergy 1984; 525:241.

2 Arbesman, C.E.: The pharmacology, physiology, and clinical evaluation of the new antihistaminic drugs (Pyribenzamine and Benadryl). New York State Journal of Medicine 47: 1775-1781 (1947).

3 Awouters, F.: Niemegeers. C.J.E. and Janssen. P.A.J.: Inhibitors of mast cell-mediated shock in the rat: Relationship to histamine and serotonin antagonism. Drug Development Research 1:107-114 (1981).

4 Awouters, F.H.L.: Niemegeers. C.J.E. and Janssen, P.A.J.: Pharmacology of the specific histamine H<sub>1</sub>-antagonist astemizole. Arzneimittel-Forschung 33: 381-388 (1983).

5 Aviado, D. M.: Krantz & Carr's Pharmacologic Principles of Medical Practice. 8a. Edic. Williams & Wilkins, Baltimore, 1.972.

6 Barth, H.: Niemeyer, I. and Lorenz, W.: Studies on the mode of action of histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptor antagonists on gastric acid methyltransferase. Agents and Actions 3: 138-147 (1973).

7 Betts T: Effects of two antihistamine drugs on actual driving-performance. Br Med J 1984; 288-281.

8 Bovet, D. and Staub, A.M.: Action protectrice des ethers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. Comptes Rendus des Séances de la Société Biologique 124: 547-549 (1937).

9 Bovet, D.: Introduction to antihistamine agents and antergan - derivatives. Annals of the New York Academy of Sciences 50: 1089-1126 (1950).

10 Brimblecombe, E.W.; Duncan, W.A.M.; Durant, G.J.; Ganellin, C. R.; Parsons, M.E. and Black, J.W.: The pharmacology of cime-  
tidine, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor Antagonist. British Journal of Pharmacology 53: 45-436P (1975).

11 Brobyn, R.; Benoit, M. and Cleaver, K.: Perennial rhinitis, - treated with astemizole. Journal of Allergy and Clinical Immunology 69:110 (1982).

12 Cahen, R.L.: Evaluation of teratogenicity of drugs. Clinical - Pharmacology and Therapeutics 5: 480-514 (1964).

13 Cook, T.J.; MacQueen, D.M.; Wittig, H.J.; Thornby, J.I.; Lantos, E.L. and Virtue, C.M.: Degree and Duration of Skin test suppression and effects with antihistamines. Journal of Allergy and Clinical Immunology 51:71-77 (1973).

14 Criepp, L.H. and Aaron, T.H.: Neoretramine: an experimental and clinical evaluation in allergic states. Journal of Allergy 19: 215-224 (1948).

15 Chinn, H.I. and Smith, P.K.: Motion sickness. Pharmacological Reviews 7: 33-82 (1965).

16 Churchill, J.A. and Gammon, G.D.: The effect of antihistaminic drugs on convulsive seizures. Journal of the American Medical Association 141: 18-21 (1949).

17 Dannenberg, T.B. and Feinberg, S.M: The development of tolerance to antihistamines. A study of the quantitative inhibiting capacity of antihistamines on the skin and mucous membrane reaction to histamine and antigens. Journal of Allergy 22: 330-339 (1951).

Decroix, J.; Morias, J.; Peremans, W.; Deweert, J.; Mertens, -  
R.L.J.; Campaert, H.; Vertommen, J. and Porters, J.: Double-  
blind evaluation of the therapeutic effect of astemizole in  
18 the treatment of atopic dermatitis. Janssen clinical research  
report no. 24165 (inpublished).

Empey, D.W.; Bye, C.; Hodder, M. and Hughes, D.T.D.: A double-  
blind crossover trial of pseudoephedrine and triprolidine, a  
(9) lone and in combination for the treatment of allergic rhini-  
tis. Annals of Allergy 34:41-46 (1975).

Englesher, D.L.: Antihistamine drugs in asthma and hay fever.  
20 New York State Journal of Medicine 47: 1696 (1947).

Feinberg, S.M.: Antihistamine Therapy. Experimental and clinical  
correlation. Annals of the New York Academy of Sciences 123:  
21 1186-1200 (1950).

Feinberg, S.M. and Friedlaender, S.: Relief of dermographhism -  
and other urticarias of histamine origin by a synthetic benz  
22 hydrylalkamine ether. Journal of Allergy 16:296-298 (1945).

Feinberg, S.M. and Friedlaender, S.: Histamine diamine (Pyriben-  
zamine) in symptomatic treatment of allergic manifestations.  
23 American Journal of the Medical Sciences 213:58-60 (1947).

Feinberg, S.M.; Malkiel, S, and Feinberg, A.R.: The Antihistami-  
nes: Their Clinical Application (Yearbook, Chicago 1950).

Feinberg, A.R.; Pruzansky, J.J.; Feinberg, S.M. and Fisherman,  
E.W.: Hydroxyzine (Atarax) in chronic urticaria and in aller-  
25 gy 29:358-361 (1958).

26 Fitzpatrick, R.J.; Ocr, L.M. and Stubbart, F.J.: Antihistamines as local anesthetic agents for urethral manipulation. *Journal of the American Medical Association* 150:1092-1094 (1952).

27 Franz, D.N.: Drugs for Parkinson's disease; centrally acting muscle relaxants; in Goodman and Gillman (Eds) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 152-200, 5th ed. (Macmillan, New York 1975).

28 Gold, W.M.: Cholinergic pharmacology in asthma; in Austen and Lichtenstein (Eds) *Asthma, Physiology, Immuno-Pharmacology and Treatment*, p. 169-182 (Academic Press, New York 1973).

29 Goodman, L. y Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5a. Edic., Macmillan, New York, 1975.

30 Grayson, L.D. and Shair, H.M.: Atopic dermatitis, III. The correct choice of antihistaminic agents. *Annals of Allergy* 21: 168-170 (1963).

71 Greaves MV: Antihistamine treatment: a patient self-assessment method in chronic urticaria. *Br Med J* 1981; 283: 1435.

32 Hägermark, C.: Influence of antihistamines, sedatives, and aspirin on experimental itch. *Acta Dermatologica* 53:363 - 368 (1973).

73 Halpern, B.N.: Les antihistaminiques de synthese: essais de chimiotherapie des etats allergiques. *Archives internationales de Pharmacodynamic et de Therapie* 68: 339-408 (1942).

74 Hawkins, D.P.: Bronchoconstrictor and bronchodilator actions of antihistaminic drugs. *British Journal of Pharmacology* 10: 230-239 (1955).

Herxheimer, H.G.J.: Antihistamines in bronchial asthma. British  
35 Medical Journal 2:901-905 (1949).

Hill, J.S.: Urticaria and angioedema. Postgraduate Medicine 65:  
36 83-90 (1979).

Hill, R.: Drugs ingested by pregnant women. Clinical Pharmacology and Therapeutics 14: 654-659 (1973).

Howarth, P.H. and Holgate, S.T.: Comparative trial of two non-sedative H1-antihistamines, terfenadine and astemizole, for hay fever. Thorax (In press 1984).

Isaac, L. and Goth, A.: The mechanism of the potentiation of no-repinephrine by antihistamines. J. Pharmacol. exp. Ther. 156:  
79 463-468 (1967).

Karlin, J.: The use of antihistamines in asthma. Annals of Allergy 30: 342-347 (1972).

Knowles, J.A.: Excretion of drugs in milk - a review. Journal of  
41 Pediatrics 66: 1068-1082 (1965)

42 Krause, L. and Shuster, S.: Mechanism of action of antipruritic drugs. British Medical Journal 287: 1199-1200 (1983)

43 Krause, L. and Shuster, S.: Mechanism of action of antipruritic drugs. British Medical Journal 287: 1199-1200 (1983).

Laderman, N.S.: Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. Journal of Allergy 33:316-329  
77 (1962).

Leavitt, M.D. and Code, C.F.: A study of the action of beta-di-methylaminoethyl benzhydryl ether hydrochloride (Benadryl) in the skin of human beings. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 32:334-335 (1947).

Litter, M.: farmacología Experimental y Clínica. 5a. Edi. El Ateneo, Buenos Aires, 1978.

47 Loew, E.R.: Pharmacology of antihistamine compounds. Physiological Reviews 7: 542-573 (1947).

48 Loew, E.R.: The pharmacology of Benadryl and the specificity of antihistamine drugs. Annals of the New York Academy of Sciences 123:1142-1160 (1950).

49 Loew, E.R.; MacMillan, R. and Kaiser, M.E.: The antihistamine properties of Benadryl, a B-dimethylamerorthyl benzhydryl ethyl hydrochloride. J. Pharmacol. exp. Ther. 86:229-238 (1946).

50 Lorriman, G. and Martin, W.J.: Trial of Antistin in the common cold. Brit. med.J. 2:430-431 (1950).

51 Loveless, M.H. and Dworin, M.: Allergy and antihistamine therapy. A review. Bulletin of the New York Academy of Medicine 25: 473-487 (1949).

52 Marcell, R. and Lecomte, J.: Propriétés antihistaminiques de l'estemizole chez l'asthmatique. Revue Francaise D'Allergologie et D'Immunologie Clinique 23:15-17 (1983).

53 Matthews, C.N.A.; Kirby, J.A.; James, J. and Warin, R.P.: Dermographism: reduction in wheal size by chlorpheniramine and hydroxyzine. British Journal of Dermatology 88:279-282 (1973).

54 Mathews, K.P.: Rhinitis. En: Asthma and the other Allergy Diseases. Niaid Task Force Report, Nat. Inst. Health. Public N; 79-387. Washington 1979.

55 Maur, K. Von: Antihistamine Selection in Patients with Allergic Rhinitis. Annals Allergy: 55-458, 1986.

50 Melville, K.I.: Antihistamine drugs; in Schachter, M. (Ed.) Histamine and Antihistamine, Vol. I pp. 127-172 (Pergamon Press, New York 1973).

51 Melville, K.: Antihistamine drugs; in Schachter (Ed) Histamine and Antihistamines. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, p. 127-171 (Pergamon Press, New York 1973).

52 Mellin, G.W.: Drugs in the first trimester of pregnancy and the fetal life of Homo sapiens. American Journal of Obstetrics and Gynecology 90: 1169-1180 (1964).

53 Monroe, E.W. and Jones, H.E.: Urticaria. An updated review. Archives of Dermatology 113:80-90 (1977).

54 Moser, L.; Plum, H. and Buckmann, M.: Interaktionen eines neuen Antihistaminikums mit Diazepam und Alkohol. Medizinische Welt 60 35: 296-299 (1984).

55 Naranjo, P. and Banda de Naranjo, E.: Studies of the combined action of some antihistaminic agents. Annals of Allergy 11: 699-716 (1953).

56 Naranjo, P.: Clínica de la alergia. Doctrina de la alergia y frecuencia de las afecciones alérgicas en el Ecuador. En: Actas del IV Congreso de Medicina, Vol. I: 315-348, Edit. Imp. Municipal, Guayaquil, 1952.

57 Naranjo, P. y Banda de Naranjo, E: Inactivation of the antihistaminic drugs in liver and gastrointestinal tract. J. Allergy, 24: 442-445, 1953.

58 Naranjo, P. and Banda, E: Studies on the combined action of some antihistaminic drugs. Annals of Allergy 12: 41, 1965.

59 Naranjo, P.: Un panorama de la alergia en el Ecuador. Edic. Méd. Contimada No. 12: 41, 1965.

Naranjo, E. de y Naranjo, P.: Antihistamínicos y embarazo I:  
65 Efecto tóxico de la clorfeniramina. Rev. Ecuat. Med. y Cien. Biol., 3 (N:3): 135, 1965.

Naranjo, E. de y Naranjo, P.: Antihistamínicos y embarazo. II:  
66 Toxicidad selectiva en el feto. Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol., 3 (N:4): 199, 1965.

Naranjo, P.: Toxicity of histamine: lethal doses. Capítulo que forma parte del: Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. XVIII. Histamine and Anti-histaminics. Part 1. Histamine. - Its Chemistry, metabolism and physiological and pharmacological actions. Berlin-New York, Springer Verlag, 197-201, 1966.

Naranjo, P.: Manual de Farmacosología: Reacciones indeseables por drogas. 2a. edi., Edit. Fournier, S.A., La Prensa Médica Mexicana, México, 246, 1968.

67 Nicholson AN: Antihistamines and sedation. Lancet 1983; 211.

70 Nicholson, P.A. and Bogie, W.: Diurnal variations in the symptoms of hay fever; implications for pharmaceutical development. Current Medical Research Opinion 1: 395-400 (1973).

Pearlman, D.S.: Antihistamines: Pharmacology and Clinical Use..  
71 Drugs 12: 258, 1976.

72 Plaut, M.; Lichtenstein, L.M.; Gillespie, P. and Henney, C.S.: Studies on the mechanism of Lymphocyte mediated cytosis. IV. Specificity of the histamine receptor on effector T cells. Journal of Immunology 111:389-394 (1973a).

73 Plaut, M.; Lichtenstein, L.M. and Henney, C.: Increase in histaminic receptors on thymus-derived effector lymphocytes during the 1 immune response to all antigens. Nature (Lond.) 244: 284- 285 (1973b).

Richards, D.M. Brogden, R.N. Heel, R.C. Speight, T. M. Avery,  
74 G.S.: Atemizole: A Review of its Pharmacodynamic Properties  
and Therapeutic Efficacy. Drugs 28: 38-61, 1984.

Roth, P.E. and Tabachnick, I.I.A.: Histamine and antihistamines;  
75 in Di Palma (Ed) Drills Pharmacology in Medicine, chapter 48,  
p. 995-1020 (McGraw-Hill, New York 1971).

Seppala, T. and Savolainen, K.: Effect of astemizole on human -  
76 psychomotor performance. Current Therapeutic Research 31: 638-  
644 (1982).

Sommonsson, B.G.: Effect of Multergan on ventilatory capacities  
77 in patients with generalizes airways obstruction. Acta Aller-  
gologica 19: 305-310 (1964).

Stone, C.A.; Fenger, H.C.; Ludden, C.T.; Stavorski, J.M. and -  
78 Ross, C.S.: Antiserotonin: antihistaminic properties of cy-  
proheptadine. Journal of Pharmacology and Experimental The-  
rapeutics 131: 73-91 (1961).

Vanden Bussche, G.; Rombaut, N.; Moens, M. and Schuermans, V.:  
79 Atemizole and psychomotor performance- lack of central and  
sedative effects. (submitted for publication. 1984).

Vanden Bussche, G.; Rombaut, N.; Schuermans, V.; Gijpen, L.; -  
80 Dom, J. and Moens, M.: Clinical activity of astemizole. A re-  
view of world wide data; in Astemizole: A New Non-Sedative,  
Long-Acting H Antagonist p. 101 (Medical Education Services,  
Oxford 1984a).

Wanderer, A.A. and Ellis, E.F.: Treatment of cold urticaria -  
81 with cyproheptadine. Journal of Allergy and Clinical Immuno-  
logy 4k: 367-371 (1971).

Wauquier, A. and Niemegeers, C.J.E.: Effects of chlorphenirami-  
82 ne, pyralamine and astemizole on intracranial self-stimula-  
tion in rats. European Journal of Pharmacology 72:245-248 -  
(1981).

Wauquier, A.; Van den Broeck, W.A.E.; Awouters, F. and Jansen, P.A.J.: Comparison between astemizole and other antihistamines on sleep-wakefulness cycle in dogs. *Neuropharmacology* 20: 853-859 (1981).

Wauquier, A.; Van den Broeck, W.A.E.; Awouters, F. and Jansen, P.A.J.: Further studies on the distinctive sleep-wakefulness profiles of antihistamines (astemizole, ketotifen, terfenadine) in dogs. *Drugs Development Research* (In press 1984).

Wilhelm, R.E.: The newer anti-allergic agents. *Medical Clinics of North America* 45:887-906 (1961).

Wilhelm, R.E.; Nutting, H.M.; Devlin, H.B.; Jennings, E.R. and Brines, O.A.: Antihistamines in allergic and pyrogenic transfusion reactions. *Journal of the American Medical Association* 158: 529-531 (1955).

Winder, C.V.; Kaiser, M.E.; Anderson, M.M. and Glassco, E.M.: Myotropic spasmolytic, histaminolytic, and atropine like actions of some derivatives of dimethylaminolthyl benzhydryl-ether hydrochloride (Benadryl). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 87:121-131 (1946).

Wyngaarden, J.B. and Seevers, M.H.: The toxic effects of anti-histaminic drugs. *Journal of the American Medical Association* 145: 277-282 (1951)