

"ANTIHISTAMÍNICOS Y ASMA"

Se han sintetizado hasta hoy varios cientos de compuestos químicos con actividad antihistamínica. De éstos por lo menos unas dos decenas han llegado a la fase de aplicación terapéutica para el tratamiento sintomático de varias afecciones alérgicas.

Los antihistamínicos pertenecen a varios grupos químicos, desde los de estructura simple, compuesta por un cuerpo difenílico y una cadena lateral etanol aminica, hasta compuestos tricíclicos como la prometazina o de estructura aún más compleja como la ciproheptadina. Aunque todos tienen, en común, la actividad antihistamínica, presentan también una amplia gama de otros efectos farmacodinámicos, la mayoría de ellos considerados como efectos colaterales entre los que sobresalen los efectos depresivos del sistema nervioso central y los efectos anticolinérgicos.

bajo la hipótesis de que F. histamínico y efecto colateral.
Uno de los objetivos de la investigación químico-farmacológica ha sido obtener antihistamínicos más potentes y que al administrar en dosis menores, ofrezcan la ventaja de efectos colaterales mínimos. En el primer aspecto la investigación científica ha sido exitosa y de drogas como la difenhidramina (Benadryl) o la prometazina (Fenergán), de las cuales se requieren dosis de 50 a 100 mg., por toma, para el adulto, se ha llegado a antihistamínicos tan potentes como la clemastina (Tavegyl), del cual no se requiere sino una dosis de 1 mg. por toma. En cambio, en el segundo aspecto, el resultado no ha sido el deseado. La clemastina, a pesar de la baja dosis terapéutica que se necesita, produce efectos depresivos, relativamente intensos.

La mayoría de los primeros antihistamínicos, como la difenhidramina y los fenotiazínicos, en especial la prometazina, resultaron ser drogas anticolinérgicas potentes, siendo capaces de disminuir la producción de secreciones bronquiales y, en cambio, aumentar la densidad de éstas, tornando su eliminación en más difícil. En el campo clínico se observó que en ciertos pacientes los antihistamínicos provocaban un aumento de los síntomas del asma.

Efectividad terapéutica de los antihistamínicos.
Ante la variedad de compuestos antihistamínicos y la diversidad de su potencia y efectos farmacodinámicos se hacía indispensable establecer un criterio de efectividad terapéutica. En efecto, una comisión integrada por *14 revistas especiales auspiciadas por la Academia Nacional de Ciencias y el Comité Nacional*, tomó a su cargo la tarea de establecer el grado de eficacia de los antihistamínicos en las distintas afecciones alérgicas.³ En la Tabla I se presenta el criterio de dicha comisión, según el cual los antihistamínicos son efectivos en el tratamiento sintomático de algunas afecciones alérgicas como la urticaria, la rinitis, mientras pueden considerarse como probablemente efectivos en el tratamiento de otras afecciones pruriginosas y, por fin, en otras afecciones como el asma se considerarían solo como "posiblemente efectivos".

de Investigación de drogas (S.S.U.V.) han estudiado varios antihistamínicos (Drug Efficacy Study Implementation, DESI) y se ha establecido . . .

Histamina, prostaglandinas y leucotrienos.

En años recientes se ha demostrado que si bien la histamina tiene efecto broncoconstrictor, es cientos de veces menos potente que la prostaglandina S₂A o el tromboxano y miles de veces menos potente que los leucotrienos (LTC, LTD, LTE)^{5,6}. Este hecho explicaría por qué los antihistamínicos alivian poco o nada y en forma poco constante, el estado de broncoobstrucción del asmático.

Las investigaciones de los últimos años han demostrado, además, asimismo, que la reacción alérgica inmediata, en términos celulares, es una cadena de reacciones y en términos moleculares, se realiza por lo menos en dos fases, de donde ha surgido el concepto de mediadores primarios y mediadores secundarios. Entre los mediadores primarios se encuentran la histamina y los leucotrienos, liberados por los mastocitos y basófilos. Estas substancias, a su vez, actuando sobre polimorfonucleares y otras células son capaces de inducir una liberación secundaria tanto de prostaglandinas del grupo F como de leucotrienos.^{7,8}

Ojo → A la luz de estos conocimientos habría una nueva base racional para el empleo de los antihistamínicos como drogas complementarias para el tratamiento del asma, por su acción bloqueante de los receptores H₁, no sólo de las células efectoras sino también de las células mediadoras como los polimorfonucleares. *Además* *cuando no se activan*

Por otra parte en un porcentaje relativamente alto de pacientes asmáticos su síndrome bronquial va acompañado de síntomas rinosinusales, a tal punto que algunos autores prefieren hablar de un síndrome rino-sinu-bronquial. En estos casos la adición del antihistamínico a los broncodilatadores contribuye a la mejoría de los síntomas rinosinusales, siendo de interés, desde luego, que este beneficio no sea contrarrestado por un agravamiento del asma.

Entre las drogas que inhiben la liberación de los mediadores de la reacción alérgica y por consiguiente actúan en un papel profiláctico del asma, ~~particular~~ el Ketotifeno tiene además, por su mismo, actividad antihistamínica.^{10,11} No se ha discriminado aún cuánto del efecto terapéutico antiastmático se debe a su actividad profiláctica y cuánto a su acción antihistamínica.

Los nuevos antihistamínicos

TERFENADINA Y OXITRIFILINA EN EL ASMA. -

Ante la conveniencia de reestudiar el papel beneficioso que puedan tener algunos antihistamínicos en el tratamiento del asma, como hemos planteado en los párrafos precedentes, efectuamos algunos ensayos clínicos que describimos a continuación.

1. Materiales y Métodos

Como en nuestro medio¹⁶ el asma es más frecuente en las mujeres, a partir de los 15 años, seleccionamos pacientes de sexo femenino y comprendidas entre 20 a 25 años de edad. Por la facilidad de manejo del aparato y de cuantificación de la función respiratoria, se decidió estudiar los cambios producidos por las drogas o el ejercicio, en términos de volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV₁), para lo cual utilizamos el espirómetro computorizado Shiller AC. En forma previa y en mujeres de la misma edad, pero sin ningún trastorno respiratorio y por consiguiente consideradas como normales, se determinó el FEV₁ normal para niñas de esa edad, ^{y para}, habiendo encontrado, sobre un grupo de 36 personas, un valor promedio de $3,25 \pm 0,12$ litros.

Para los ensayos clínicos se seleccionaron pacientes que al momento del estudio presentaban una disminución del FEV₁ equivalente a 20 a 30% de lo normal. Para efectos de la evaluación del efecto de las drogas o del ejercicio, este valor inicial se tomó como línea básica de referencia o valor 0 sobre el cual se calculó en términos de por ciento el aumento o disminución de la función respiratoria.

Los ensayos fueron parcialmente ciegos y se utilizaron como drogas activas Terfenadina (^{Teldano}), en tabletas de 60 mg., administradas por vez y Oxitrifilina (^{Cholegy}), en grageas de 200 mg., que constituyó la dosis en estudio. Para comparación se utilizaron tabletas de lactosa, en calidad de placebo.

Se diseñaron dos series experimentales:

En la primera, luego de la determinación del valor FEV₁ inicial se administró, de modo sucesivo a cada una de las

nuevas pacientes, a las primeras, sólo Oxitrifilina, a la siguiente Oxitrifilina más Terfenamida y a la tercera, placebo. *y así sucesivamente*. Cada ensayo se continuó hasta completar 5 pacientes por grupo. Volvió a determinarse el FEV₁ a la hora de la administración de la droga, a la segunda y tercera horas. En un cuarto grupo de pacientes la Terfenamida se comenzó a administrar 24 horas antes de la administración de la Oxitrifilina, habiendo recibido cada paciente 3 dosis parciales: al momento 0, a las 12 y 24 horas y 2 horas después la ^{última} dosis de Terfenadina, ~~de administrar la Oxitrifilina.~~

En la segunda serie, diseñada en forma semejante a la anterior, a los pacientes después de la determinación del valor inicial del FEV₁, se administraron las drogas: Oxitrifilina a unos, ésta substancia más Terfenamida a otros y a los terceros, placebo. Una hora después se sometió a los pacientes a 5 minutos de ejercicio físico, consistente en subir y bajar un escalón, a la velocidad de 1 segundo por vez. El FEV₁ volvió a determinarse inmediatamente de los 5 minutos de ejercicio y en las horas siguientes. Hubo un cuarto grupo en el cual la Terfenadina fue administrada desde 24 horas antes, tal como se describe para la primera serie de ensayos.

2. RESULTADOS

Mejoría de la función respiratoria

Como puede observarse en la Fig. 1, correspondiente a la primera serie de ensayos clínicos, el placebo no produjo cambios significativos del valor de FEV₁, en tanto que en las pacientes que recibieron drogas activas hubo un aumento de la función respiratoria equivalente a cerca del 30%, en la primera hora, con moderado descenso en las dos horas siguientes.

Entre los dos grupos experimentales, aunque la mejoría de la función respiratoria fue ligeramente superior en aquellas que recibieron las dos drogas activas en comparación a solo la Oxitrifilina, las diferencias no fueron significativas. En cambio, en las pacientes que recibieron Terfenadina desde 24 horas antes, al administrar la Oxitrifilina la ^{“FEV₁”} función respiratoria aumentó en cerca del 50%, en la primera hora con dis-

minución moderada en las dos horas siguientes, siendo las diferencias significativas en comparación a las curvas descritas anteriormente.

En conclusión, la ~~Terfenadina~~, administrada desde 24 horas antes, dio por resultado una potenciación del efecto broncodilatador de la ~~Oxitrifilina~~.

3. Prevención del asma de esfuerzo

Los resultados se presentan en la Fig. 2. Como puede observarse, en las pacientes que recibieron placebo y fueron sometidas al ejercicio físico el valor del FEV₁ disminuyó casi al 50% del valor original, es decir las pacientes empeoraron su condición asmática, con el consiguiente aumento de disnea y de taquicardia. La función respiratoria fue mejorando en los minutos sucesivos, pero hasta 20 minutos después no hubo una recuperación completa.

junto con

En las pacientes que recibieron solo ~~Oxitrifilina~~ o esta droga ~~mas~~ ~~Terfenadina~~, la disminución del FEV₁ fue de aproximadamente 25%, con recuperación a casi el valor original en los 20 minutos siguientes. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos experimentales. En cambio, en las pacientes que recibieron ~~Terfenadina~~ desde 24 horas antes, la administración de la ~~Oxitrifilina~~ previno mejor el asma de esfuerzo; en efecto el FEV₁ disminuyó sólo alrededor del 15% del valor original y se recuperó completamente antes de los 20 minutos; la diferencia fue significativa.

En conclusión, la ~~Terfenadina~~ administrada desde 24 horas antes de la administración del broncodilatador, es capaz de potencializar el efecto antiasmático del derivado xántico.

En todas las pacientes que recibieron ~~Terfenadina~~ se investigó acerca de los posibles efectos colaterales, en particular en los relacionados con depresión del sistema nervioso central o efectos de tipo anticolinérgico. En ninguna de las pacientes estudiadas se registraron efectos depresivos ni anticolinérgicos,

4. Discusión

Nuestros resultados, aunque en otro modelo experimental, confirman los obtenidos anteriormente por Pater¹⁵ y sobre todo demuestran que la Terfenadina puede potencializar el efecto broncodilatador de los derivados sánticos cuando se los administra con fines de tratamiento sintomático del asma así como en forma preventiva para evitar el asma de esfuerzo.

Como la farmacoquinesis¹⁷ de las dos drogas experimentales es diferente en el tipo de ensayo agudo que hemos realizado, cuando se administran juntas las dos drogas, no se ha podido observar el efecto potenciativo de la Terfenadina; en cambio, cuando esta droga es administrada con antelación a la Oxitrifilina es capaz de ejercer el mencionado efecto potenciativo.

Nuestros ensayos que, por ser de tipo agudo y en pequeño número de pacientes, pueden considerarse como preliminares, contribuyen a reforzar el criterio de la posibilidad de utilizar antihistamínicos en asociación de otras drogas antialérgicas, en particular de broncodilatadores del grupo sántico, con resultados favorables para el paciente asmático y es de preverse que estos resultados serían aun superiores en aquellos que al mismo tiempo que el asma adolecen de síntomas rininosinusales.

5. Resumen

Tras un análisis tanto extensivo de los conceptos anti-guos y modernos sobre utilización de antihistamínicos como complementos terapéuticos en el tratamiento sintomático del asma, describimos dos series de investigaciones clínicas. ~~en las que~~ ^{Hemos} ~~que~~ ^{ta} hemos comparado el efecto broncodilatador o preventivo de broncoobstrucción ^{producido} ~~por~~ ejercicio físico ^{de un derivado sántico,} ~~en asmáticos de la Oxitrifilina, uno de los derivados sánticos, con su empleo en asociación a la Terfenadina, uno de los antihistamínicos recientemente introducidos en la terapéutica y que está exento de efectos depresivos sobre el sistema nervioso central. Para comparación se han utilizado los correspondientes grupos~~ ^{no provoca testigo,} ~~a los que se les ha administrado~~ placebo.

Los resultados demuestran que cuando la Terfenadina se administra con antelación a la Oxitrifilina aumenta el efecto broncodilatador de esta substancia y también potencializa el efecto preventivo de la broncoobstrucción que se produce en los asmáticos sometidos a ejercicio físico.

La terfenadina no produce efectos depresivos ni anticolinérgicos.

RECEPTORES H_1 Y H_2

Desde los primeros tiempos de investigación de la histamina se descubrió que esta substancia, en baja concentración, se encuentra, de modo normal, en la sangre y tejidos y que en la reacción alérgica de tipo I o inmediata o reacción anafiláctica, se libera en grandes cantidades y provoca trastornos fisiopatológicos. El estudio farmacodinámico reveló, también, desde esos primeros tiempos, que la histamina a más de provocar vaso dilatación y contracción de la fibra lisa bronquial, producía ~~también~~ un apreciable aumento de la secreción de ácido clorhídrico por parte de las células respectivas de la mucosa gástrica.

Más tarde, en la época de los antihistamínicos, se encontró que tales compuestos químicos ^{eran} capaces de bloquear la mayoría de los efectos de la histamina, pero no el de estimulación de las células productoras de ácido clorhídrico. Se considera, en la actualidad, que existen dos tipos de receptores químicos de membrana sobre ~~las cuales~~ actúa la histamina. ^{a las cuales} ~~se les~~ ha denominado receptores H_1 y H_2 , siendo los primeros los responsables de los fenómenos vasomotores y de contracción de la fibra lisa y los segundos de la secreción del ácido clorhídrico.

Los antihistamínicos tradicionales, como la defenhidramina, la prometazina o la feniramina, se unen, selectivamente, ~~con~~ a los receptores H_1 ; ^{alii} bloquean e impiden, de modo temporal y reversible, que actúe la histamina. ~~Ahora se las especifica como~~ bloquen ^{dres} H_1 . Pero se han sintetizado también substancias como la cimetidina, que bloquean en forma selectiva los receptores H_2 y gracias a esta actividad tienen precisas indicaciones terapéuticas.

Algún tiempo atrás se supuso que los receptores H_2 existían solamente en las células exocrinas gástricas. En años recientes se ha demostrado su presencia en otros órganos y tejidos, incluyendo el pulmón y el tracto bronquial.⁸ Scheelater y colab.⁹ Schachter

han encontrado que los bloqueantes ^{dors}~~H₁~~ inhiben el efecto broncoconstrictor de la histamina administrada en forma de aerosol, tanto en pacientes asmáticos como en normales; en cambio, la administración de la cimetidina, que es bloqueante ^{dors}~~H₂~~, produjo la potencialización del efecto broncoabruptivo de la histamina, en pacientes asmáticos. Se deduce que los receptores H₂, modulan la broncodilatación, razón por la cual interesa en el tratamiento sintomático de las alergias respiratorias que los antihistamínicos que puedan utilizarse sean lo más selectivos en bloquear sólo los receptores H₁.

Bloqueadores H₁ en el asma.-

Los estudios mencionados anteriormente plantean, por una parte, la necesidad de estudiar más en profundidad la participación fisiopatológica de los receptores H₁ y H₂ en los asmáticos y, por otra, abren