

FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE FARMACIA
CATEDRA: FARMACOLOGÍA
ASIGNATURA: FARMACOLOGÍA I
PROF. EDITH GONCALVES
Semestre U-2008
Farmacología del Aparato Respiratorio

COMPUESTOS ANTIHISTAMÍNICOS:

Son compuestos que inhiben la acción de la histamina. Son capaces de producir un antagonismo de tipo competitivo.

HISTAMINA:

Origen: La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido L-histidina. Una vez formada, la histamina se almacena en concentraciones elevadas en los mastocitos o es desactivada rápidamente (por enzimas del grupo aminooxidasa que la biotransforman).

Distribución:

- 1.-Se distribuye en los mastocitos o basófilos. Los mastocitos son especialmente abundantes en sitios de lesión tisular potencial (nariz, boca y pies), superficies corporales internas y vasos sanguíneos.
- 2.-En las células de la epidermis.
- 3.-En neuronas histaminérgicas.
- 4.-En casi todos los tejidos: En el tracto gastrointestinal, pulmón, sistema nervioso central, tejidos de regeneración y bacterias intestinales.

Mecanismo de acción:

La histamina ejerce sus acciones biológicas combinándose con receptores celulares específicos localizados en la superficie de la membrana. Los tres diferentes receptores de la histamina que se han caracterizado hasta la fecha se designan H_1 , H_2 y H_3 . La activación de los receptores H_1 , presentes en las células endoteliales y de músculo liso, suelen causar un aumento en la hidrólisis de fosoinositol y en la concentración intracelular de calcio. La activación de los receptores H_2 , presentes en la mucosa gástrica, células musculares, cardíacas y algunas células inmunitarias, eleva el adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) intracelular. La activación de los receptores H_3 , que se encuentran en diversas áreas del Sistema Nervioso Central, reduce la liberación de histamina de las neuronas histaminérgicas, posiblemente a través de una disminución en la entrada de calcio. La afinidad de la histamina es mayor por los receptores H_1 induciendo una respuesta.



EFFECTO DE LA HISTAMINA EN TEJIDOS Y SISTEMA DE ÓRGANOS:

1.-Sistema Cardiovascular:

-Dilatación capilar: Que se manifiesta por sensación de calor (aumento de la temperatura), rubor (enrojecimiento de la piel) y dolor de cabeza. Este efecto resulta de la acción de la histamina sobre los receptores H_1 .

La histamina al unirse a los receptores H_1 , produce aumento del calcio intracelular y activación de la fosfolipasa A_2 (ubicada en la membrana de los mastocitos). La activación de la fosfolipasa A_2 hace que se libere prostaglandina I_2 y prostaciclina (Efecto vasodilatador).

-Aumento de la fuerza contráctil: Taquicardia. Este efecto es mediado, principalmente, por receptores H_2

-Aumento de la permeabilidad de los vasos de la microcirculación, por acción de la histamina sobre los receptores H_{1v} y que se manifiesta por edemas.

2.-Músculo liso del tubo digestivo: La histamina causa contracción del músculo liso intestinal, pudiendo provocar en el ser humano diarrea. Este efecto resulta de la acción de la histamina sobre los receptores H_1

3.-Músculo liso broquial: La histamina produce broncoconstricción mediada por los receptores H_1

La histamina al unirse a los receptores H_1 acoplados a una proteína G activan la fosfolipasa C; aumentando la concentración de trifosfato de inositol (IP3), diacilglicerol (DAG) y de calcio intracelular produciéndose la contracción del músculo liso en general (broncoconstricción).

4.-Terminaciones nerviosas: La histamina es un potente estimulante de las terminaciones nerviosas sensoriales, en especial aquellas que modulan el dolor y la comezón. Este efecto mediado por receptores H_1 es un componente importante de las respuestas y las reacciones urticariales a las picaduras de insectos y ortiga.

5.-Tejidos secretores: La histamina es un estimulante poderoso de la secreción de ácido gástrico y, en menor grado, de la producción de pepsina gástrica y factor intrínseco. El efecto es causado por la activación de receptores H_2 en las células parietales gástricas, y se relaciona con aumento en la actividad de la adenililciclase y en la concentración de AMPc y la de calcio intracelular.

La histamina provoca, además, aumento de la secreción de glándulas exocrinas que se manifiesta por salivación excesiva, sudoración, rinorrea y lagrimeo.



COMPUESTOS ANTIHISTAMÍNICOS:

ACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Los compuestos antihistamínicos o antagonistas competitivos de receptores H_1 bloquean los efectos de la histamina en los diferentes tejidos y órganos, y en consecuencia causan: Disminución de la motilidad del tracto gastrointestinal, disminución de las secreciones, broncodilatación, vasoconstricción, suprimen el enrojecimiento y el prurito. Tienen potencia insignificante en el receptor H_2 , y limitada en el receptor H_3 .

Estos compuestos antihistamínicos no impiden la liberación de histamina, no influyen en la secreción gástrica inducida por la acción de la histamina sobre receptores H_2 .

Además de su efecto antihistamínico, presenta efecto anticolinérgico (sequedad de la boca), efecto bloqueador ganglionar y adrenérgico (sobre todo por actuar sobre receptores α adrenergicos, pudiendo producir hipotensión ortostática e impotencia) y efecto anestésico local (para evitar el prurito –efecto antiprurítico-).

Los compuestos antihistamínicos contrarrestan el efecto vasopresor de la Epinefrina. En caso de shock anafiláctico primero se administra epinefrina (que produce aumento de la presión arterial) y luego el compuesto antihistamínico (para contrarrestar este efecto).

Presentan acción antiemética (deprimen el centro del vomito, zona quimiorreceptora de gatillo), anticinetosis, antivertiginosa, y acción depresora del sistema nervioso central.

PRINCIPALES COMPUESTOS ANTIHISTAMÍNICOS:

1.-Compuestos antihistamínicos sin efectos sedantes pronunciados:

CETIRIZINA: (Celay®, Cetral®, Cetirina®, Cetirivax®, Cetrine®, Talzic®, Zirtec®)

EBASTINA: (Ebastel®)

LORATADINA (Alerdina®, Biolorat®, Clarityne®, Loradin®, Lorex®, Loriden®, Loraval®, Roletra®)

DESLORATADINA (Aerius®, Desalex®, Esparflin®, Mailen®, Polaramine reformulado®)

TERFENADRINA (Lerfenadina®, Teldafen®, Teldane®, Terfanil®, Tetram®):En el organismo se transforma en FEXOENADINE (Allegra®, Alervax®, Fexoril®, Rinolast®) metabolito activo, no induce cardiotoxicidad.

Nuevas con efecto sedante y sin actividad anticolinérgica:



AZELASTINA: (Allergodil®)

Se administran en general por vía oral, una vez al día.

La Loratadina, y Terfenadina dan lugar a metabolitos activos.

Loratadina y Terfenadina carecen o presentan poco efecto anticolinérgico.

La Loratadina inhibe la desgranulación del mastocito y en consecuencia la liberación de histamina.

2.-Compuestos antihistamínicos con efecto sedante pronunciado:

CIPROHEPTADINA (Cyprodex® ,Cyprodin®, Periactin®): Presenta efecto antiserotoninico, anticolinérgico, bloqueador de los canales de calcio y es orexígeno.

DIFENHIDRAMINA (Benadryl®)

CLOROFENIRAMINA (Clorotrimeton ®)

DEXTROCLOROFENIRAMINA (Inquiramin®, Polaramex®)

PROMETAZINA (Preveral®, que además contiene codeína): Forma parte de los compuestos expectorantes. Se usa por sus propiedades antieméticas y antipruríticas.

MECLIZINA (Bonadoxina®: Mezcla que contiene clorhidrato de meclizina y clorhidrato de piridoxina).

DIMENHIDRINATO (Dramamine®)

Tanto la Meclizina como la Dimenhidrinato presenta actividad antiemética , antivertiginosa y anticenetosis. En el alivio del mareo de locomoción se administra 1 o 2 horas antes de emprender el viaje y si continúan los mareos, vértigo o nauseas se administra una dosis cada 4 a 6 horas.

FARMACOCINÉTICA:

La mayoría de estos agentes son similares en su absorción y rápidamente absorbidos después de su administración por vía oral. También se administran por vía parenteral (el alivio de las reacciones alérgicas se presenta a la media a 1 hora luego de su administración) y por vía tópica.

Duración de acción: de 4 a 6 horas. Se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo (pulmón, piel, músculo, riñón) y con excepción de los fármacos mas nuevos (terfenadina,



loratadina y cetirizina) todos penetran con facilidad la barrera hematoencefálica, produciendo efectos depresores del sistema nervioso central.

Son metabolizados en forma extensa, en especial por sistemas microsómicos en el hígado y posteriormente excretados por la orina . La terfenadina y loratadina originan metabolitos activos.

USOS:

Alivian los síntomas alérgicos causados por liberación de histamina.

Terapia profiláctica: Son utilizados para aliviar la alergia pero no para curarla.

En la rinitis alérgica: Rinorrea, estornudo y lagrimeo. La Prometazina y la ciproheptadina usados por su actividad antiserotonínica y antipruriginosa.

Muy poco alivian los procesos alérgicos que no tenga de trasfondo la liberación de histamina.

Son útiles fiebre de heno o primaveral (variedad estacional de rinitis alérgica, caracterizada por conjuntivitis aguda, con lagrimeo y prurito, tumefacción de la mucosa nasal y ataques repentinos de estornudos, desencadenada por un alérgeno específico – ejemplo: el polen-), dermatitis alérgica de contacto, picadura de insectos y polinosis.

En reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, sulfas y estreptomicina.

La Meclizina, Dimenhidrinato, Prometazina y Difenhidramina se usan en la prevención y tratamiento de náuseas, vómitos, vértigos, y mareos asociados con el movimiento.

La Meclizina, Dimenhidrinato y Prometazina son utilizados en el tratamiento de la laberintitis (Síndrome de Meniere).

La Difenhidramina es usado como sedativo.

El Difenhidramina y la Orfenadina (Norflex®, Norgesic®) son utilizados en el Síndrome de Parkinson (enfermedad caracterizada por parálisis agitante, rigidez muscular y facies inmóvil temblor) ya que aumentan los movimientos voluntarios.

Los compuestos antihistamínicos no son efectivos en el tratamiento del asma bronquial, no deben utilizarse en las crisis asmáticas.

Deben usarse con precaución en pacientes asmáticos, porque los compuestos antihistamínicos espesan las secreciones y el paciente va a presentar mayor dificultad respiratoria.

No previenen ni acortan el resfriado, solo alivian la sintomatología de un síndrome gripal.



EFFECTOS ADVERSOS:

Raramente se ha reportado toxicidad severa con el uso de estos compuestos.

A nivel del sistema nervioso central pueden producir: Somnolencia, debilidad muscular, fatiga, cansancio.

A nivel del tracto gastrointestinal pueden producir: Nauseas, vómitos, anorexia.

El Astemizol ocasiona aumento del peso corporal, ya que presenta propiedades orexígenas.

Cuando son administrados en dosis altas (superiores a las terapéuticas) en vez de producir un efecto depresor del SNC, pueden ocasionar su excitación (que se manifiesta con insomnio, euforia, intranquilidad e inclusive convulsiones).

Como efecto paradójico puede ocasionar hipersensibilidad cuando son utilizados en forma tópica y aplicados en grandes extensiones sobre la piel.

Como efectos anticolinérgicos pueden producir sequedad de la boca, trastorno en la erección y retención urinaria.

Pueden producir fotosensibilidad. Debe evitarse durante el embarazo y la lactancia ya que por su actividad bloqueadora α adrenérgica puede producir hipotensión postural.

Últimamente se habla de hepatitis e ictericia producida por el uso indiscriminado de compuestos antihistamínicos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Existen fármacos que van a disminuir el metabolismo de los compuestos antihistamínicos, aumentando por ende sus concentraciones plasmáticas y pudiendo producir efectos tóxicos; entre ellos: Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol, Claritromicina, Eritromicina, y el Metronidazol.

Los compuestos antihistamínicos pueden enmascarar la ototoxicidad producida por los aminoglucosidos.

El jugo de toronja puede aumentar los efectos adversos de los compuestos antihistamínicos, esto se ha estudiado con la Terfenadrina y el Astemizol.



Administrados conjuntamente con el Ketoconazol pueden inducir arritmias que suelen ser letales.

La Fexofenadina puede aumentar sus concentraciones sanguíneas, cuando es administrada conjuntamente con algún fármaco antimicótico: Estos fármacos aumenta su absorción y disminuyen su eliminación.

No se debe ingerir alcohol, ni benzodiacepinas, ni sedantes cuando se este ingiriendo este tipo de compuestos; porque se puede agravar la depresión a nivel del sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA:

Austra Spilva De Leer e Ivonne Muktans Spilva. Guía de Especialidades Farmacéuticas. XXX Edición. Caracas, 2006-2007.

GOODMAN Y GILMANS. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima edición. Edición Internacional Mc Graw Hill. 2006.

HARRISON. Medicina Interna. 15ª edición. Edición Internacional Mc Graw Hill. México, 2002.

KATSUNG, Bertran. Farmacología Básica y Clínica. Edición Internacional. Novena edición. Manual Moderno. 2005.

VELASCO A., Martín y cols. Farmacología Fundamental. 1ª edición. Edición Interamericana Mc Graw Hill. España, 2003.

MATERIAL PERMISADO POR EL AUTOR

PROF. EDITH GONCALVES

