

87 201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

REVISION BIBLIOGRAFICA DE MECANISMOS
CELULARES EN FARMACOS UTILIZADOS PARA
LA TERAPIA ANTIHISTAMINICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

NOE OLMOS VEGA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



DIRECTOR DE TESIS,
Q.F.B. MARICELA NOE MARTINEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1980



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. INDICE:

	PAGINA
1 INDICE -----	4
2 RESUMEN -----	7
3 OBJETIVO-----	8
4 INTRODUCCION-----	9
5 ASPECTOS GENERALES DE LA HISTAMINA-----	10
5.1 HISTORIA-----	10
5.2 QUIMICA-----	12
5.3 LOCALIZACION-----	13
5.4 METABOLISMO-----	16
5.5 LIBERACION-----	19
5.6 EFECTOS DE LA HISTAMINA -----	25
5.7 TOXICIDAD-----	33
5.8 HISTAMINA EN PROCESOS PATOLOGICOS-----	34
6 GENERALIDADES DE FARMACOS UTILIZADOS PARA LA TERAPIA ANTIHISTAMINICA-----	40
6.1 ANTAGONISTAS COMPETITIVOS DE RECEPTORES H1- Y H2-----	40
6.1.1 ANTAGONISTAS H1-----	40
6.1.1.1 QUIMICA-----	41
6.1.1.2 ACCIONES FARMACOLOGICAS-----	42
6.1.1.3 FARMACOCINETICA-----	44
6.1.1.4 USOS CLINICOS-----	46

6.1.1.5	EFFECTOS COLATERALES-----	48
6.1.1.6	TOXICIDAD-----	50
6.1.2	ANTAGONISTAS H ₂ -----	50
6.1.2.1	QUIMICA-----	51
6.1.2.2	ACCIONES FARMACOLOGICAS-----	53
6.1.2.3	FARMACOCINETICA-----	54
6.1.2.4	USOS CLINICOS-----	55
6.1.2.5	EFFECTOS COLATERALES-----	56
6.1.2.6	TOXICIDAD-----	56
6.2	INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE HISTAMINA	58
6.2.1	QUIMICA-----	58
6.2.2	ACCIONES FARMACOLOGICAS-----	59
6.2.3	FARMACOCINETICA-----	60
6.2.4	USOS CLINICOS-----	61
6.2.5	EFFECTOS COLATERALES-----	61
6.2.6	TOXICIDAD-----	61
6.3	ANTAGONISTAS FISIOLOGICOS DE LA HISTAMINA	
	(ALFA. ADRENERGICOS)-----	62
6.3.1	HISTORIA-----	62
6.3.2	QUIMICA-----	63
6.3.3	ACCIONES FARMACOLOGICAS-----	64
6.3.4	FARMACOCINETICA-----	66
6.3.5	USOS CLINICOS-----	68
6.3.6	EFFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD-----	69
6.4	DEPRESORES DE LA RESPUESTA INMUNE (CORTI-	
	COESTEROIDES)-----	70
6.4.1	QUIMICA-----	71

6.4.2	ACCIONES FARMACOLOGICAS-----	72
6.4.3	FARMACOCINETICA-----	75
6.4.4	USOS CLINICOS-----	77
6.4.5	TOXICIDAD-----	79
7	MECANISMOS CELULARES EN FARMACOS UTILIZADOS PARA LA TERAPIA ANTIHISTAMINICA-----	81
7.1	MECANISMO DE ACCION CELULAR DE ANTAGONIS- TAS H1 Y H2-----	81
7.2	MECANISMO DE ACCION CELULAR DE LOS INHI- BIDORES DE LA LIBERACION DE HISTAMINA----	84
7.3	MECANISMO DE ACCION CELULAR DE ANTAGONIS- TAS FISIOLOGICOS DE LA HISTAMINA-----	85
7.4	MECANISMO DE ACCION CELULAR DE DEFRESORES DE LA RESPUESTA INMUNE (CORTICOSTEROIDES)	87
7.5	DIAGRAMA DE LOS DIFERENTES MECANISMOS CELU- LARES DE LOS FARMACOS UTILIZADOS PARA LA -- TERAPIA ANTIHISTAMINICA-----	93
8	CONCLUSIONES-----	97
9	GLOSARIO-----	100
10	BIBLIODGRAFIA-----	108

2.- RESUMEN

El hablar de terapia antihistamínica es referirse a un gran número de fármacos que pueden utilizarse en el tratamiento de la sintomatología de las patologías donde la histamina es el componente principal de las manifestaciones clínicas. Estos fármacos los podemos agrupar en cuatro tipos que son: los antagonistas H1 y H2, los inhibidores de la liberación de histamina, los antagonistas fisiológicos de la histamina y los inhibidores de la respuesta inmune (corticoesteroides)

La revisión incluye información de aspectos generales de la histamina para entender su participación en diversos procesos patológicos. De los cuatro grupos de fármacos utilizados en la terapia antihistamínica se mencionan los aspectos farmacológicos generales para así llegar al mecanismo de acción celular de cada uno de ellos.

Con la información recopilada y analizada se muestra en un esquema una integración de los procesos fisiológicos donde la histamina participa, así como las funciones inmunológicas indirectas que la involucran y el mecanismo de acción de los fármacos tanto en procesos fisiológicos o patológicos.

3. OBJETIVO

Revisar la bibliografía actualizada de los posibles mecanismos celulares propuestos para los fármacos utilizados en la terapia antihistamínica.

4. INTRODUCCION

Dentro del campo de la investigación farmacológica, el conocer los mecanismos de acción de los fármacos nos lleva a una decisión adecuada en la aplicación de los mismos y un correcto manejo en las diferentes patologías para las que son empleados.

En muchas enfermedades la histamina participa como componente principal de las manifestaciones clínicas y existen varias alternativas farmacológicas para su tratamiento. Es una sustancia ampliamente distribuida en el cuerpo y con un gran número de funciones, algunas sin llegar a dilucidarse. Por todo lo anterior y por la gran importancia que tiene la terapia antihistamínica en el campo de la medicina y la farmacología, en el presente trabajo se muestran algunos conceptos generales recientes sobre la histamina y de los fármacos indicados para antagonizar sus efectos. Se describen los mecanismos de acción; para así poder elegir el fármaco más adecuado, evitando de esta manera los efectos colaterales de éstos en su aplicación clínica.

5. ASPECTOS GENERALES DE LA HISTAMINA

5.1 HISTORIA.

Desde que la histamina fue sintetizada por Win Daus y Vogt en 1907, se abrió un amplio campo a la investigación de tal amina y a todos los procesos en que se encontraba implicada, como lo mostró Dale y Laidlaw en 1910, en el fenómeno anafiláctico. Posteriormente Best en 1927 la aisló de una gran variedad de tejidos y estableció que la amina es un constituyente natural del organismo. A partir de ello se comenzó a dilucidar el papel fisiológico de la histamina y a la fecha continúan nuevos descubrimientos de la participación de la histamina en una gran variedad de procesos (3, 22, 42, 55, 56, 69, 88, 116 118).

Se estableció la semejanza entre la actividad de la histamina y los síntomas del shock anafiláctico; de lesión tisular, la relación como mediador de las reacciones alérgicas e inflamatorias inmediatas. En la década pasada se comprobó el papel significativo en la secreción de ácido gástrico. Actualmente se sabe de la participación de la histamina como neuroregulador, como inmunomodulador, y como regulador del adenosin monofosfato cíclico (AMPC) intracelular (15, 42, 47, 88, 110, 121)

Se tienen evidencias de la participación de la histamina

en procesos más específicos como la regulación de la temperatura, en la regulación de la circulación cerebral, en la regulación cardiovascular, en la actividad motora, en la analgesia y en la regulación neuroendócrina (15, 37, 57, 116).

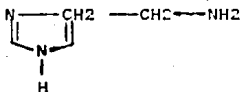
En 1927 Lewis comprobó que la histamina era liberada por estímulos traumáticos y por unión antígeno anticuerpo a las células de la piel (37, 107, 145).

Desde los primeros estudios de las acciones fisiológicas de la histamina se sospechaba de la existencia de más de un receptor para esta amina; esto se fue confirmando primero con la descripción de lo que fueron los receptores H₁ por Ash EN 1966, la descripción de los receptores H₂ por Black en 1972 y para 1987 Ishikawa describió una nueva clase de receptores de histamina denominados H₃; además en la actualidad se piensa que existen otro tipo de receptores, como los receptores H₃, H₄, H₅ y H₆ (7, 8, 9, 20, 37, 42, 47, 67).

La importancia y el interés del estudio de la histamina en el campo de la farmacología y la medicina es debido a la participación de ésta en un gran número de procesos fisiológicos y patológicos (antes mencionados) (42, 118, 125, 144, 145, 146, 150).

5.2 QUIMICA

La histamina es una amina primaria derivada del imidazol; es la 2-(4-imidazolil)etilamina ó (1-metil-4-aminoetilimidazol). C5 H9 N3



HISTAMINA

Se le conoce también como Eramina, Theramina, Ergamina, Ergotidina ó Glioxalina. Es generada en el organismo por descarboxilación del aminoácido 1-histidina de donde deriva su nombre, éste procede a su vez de las proteínas, con la participación de la histidina descarboxilasa y el fosfato de piridoxal como cofactor. Se le considera como una amina biógena o tisular es decir, una base orgánica producida por células (45, 54, 89, 116).

La forma activa de la histamina es el tautómero monocatiónico, es decir la forma cargada. Tiene un peso molecular de 111.15 Daltons, un contenido de carbono de 54.03 %, 8.16 % de hidrógeno y 37.81 % de nitrógeno. Tiene un punto de fusión de 83-84° grados centígrados. Actúa como

una base diácida en la formación de sales. En su forma básica se disuelve fácilmente en alcohol o cloroformo caliente, pero es casi insoluble en éter. Las sales son muy solubles en agua estables en medio ácido o inestables en medio alcalino (18, 54, 55, 73, 87, 107).

La síntesis de histamina se lleva a cabo a partir del ácido imidazol propiónico y de alfa amino butiro lactona. Su dosis letal 50 % en ratas administrada intraperitonealmente es de 13 g/kg de peso (18, 54, 87, 107, 140).

5.3 LOCALIZACION

La histamina se encuentra ampliamente distribuida tanto en tejidos vegetales como animales, en la presente revisión solo se tomará en cuenta su localización en el humano (33,82).

La histamina se localiza en un gran número de tejidos, siendo su distribución irregular. La mayor parte de la histamina tisular está unida dentro de los granulos de los mastocitos (Basófilos), estos gránulos contienen complejos de histamina con un polisacárido sulfatado, heparina, serotonina, y una proteína ácida. Este almacenamiento dado en los gránulos se presenta gracias a la interacción de fuerzas electrostáticas (57, 62, 82, 116).

La concentración es alta en la piel, mucosa gastrointestinal, pulmones y médula ósea; en cerebro hay una

mayor cantidad en hipotálamo, menor en sustancia blanca y corteza cerebral (37, 57,82, 120).

A continuación se muestra el contenido de histamina en algunos tejidos humanos: 2, 145, 15, 21, 59, 84, 95, 122, 129, 128, 154).

CONTENIDO DE HISTAMINA EN ALGUNOS TEJIDOS HUMANOS	
TEJIDOS HUMANOS	CONCENTRACION (mcg/g)
Pulmón	33.0 +/- 10
Membrana mucosa (nasal)	15.6
Estómago	14.0 +/- 4
Duodeno	14.0 +/- 0.09
Piel	6.6 (abdomen) 30.4 (cara)
Pancreas	4.8 +/- 1.5
Bazo	3.4 +/- 0.97
Riñón	2.5 +/- 1.2
Hígado	2.2 +/- 0.76
Corazón	1.6 +/- 0.07
Tiroides	1.0 +/- 0.13
Músculo esquelético	0.97 +/- 0.13
Tejido nervioso central	0.0 +/- 0.2
Sangre completa	16.0 - 89.0
Plasma	2.6 mcg/l
Basófilos	1,080.0 mcg/10 células
Eosinófilos	160.0 mcg/10 células

TEJIDOS HUMANOS	CONCENTRACION (mcg/g)
Neutrófilos	3.0 mcg/10 células
Linfocitos	0.6 mcg/10 células
Plaquetas	0.009 mcg/10 células

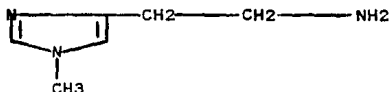
En 1986 Lazlo y colaboradores reportan como valor normal de histamina en plasma se informa como 0.799 mcg/l siendo este dato muy confiable determinado por métodos electroquímicos mas específicos y sensibles que los antes usados como bioensayos, fluorometría, cromatografía, ensayos radio enzimáticos y espectrometría de masas, etc. Además estos valores de concentración de histamina en plasma correlacionan bien con las determinaciones en algunos procesos patológicos (82)

La histamina en tracto gastrointestinal se encuentra en basófilos, en células del sistema de captación y descarboxilación de precursores amínicos (100,107).

La histamina también aparece en el polimorfonuclear, en algunos nervios y vesículas sinápticas. Se ha descrito asimismo la presencia de histamina en líquidos fisiológicos como sangre, plasma, jugo gástrico, orina, esputo, pus y líquido de ampollas. En el feto se menciona que la histamina no se encuentra ligada a células como basófilos (45, 57, 82, 100, 101).

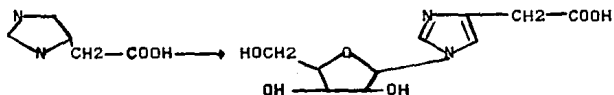
5.4 METABOLISMO

El metabolismo de la histamina se da principalmente por dos vías. Estas reacciones principales incluyen una metilación inicial en posición 1 del anillo imidazólico lo que forma 1-metil histamina, esto es catabolizado por la N-metil transferasa (87, 116).

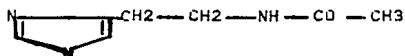


La reacción puede seguir por medio de una oxidación enzimática gracias a una monoaminoxidasa para formar ácido 1-metilimidazol acético (58, 87).

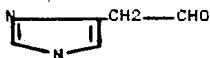
Otra vía utiliza también diaminooxidasa para formar ácido 5-imidazol acético a partir de la histamina y posteriormente se conjuga con la ribosa en posición N-1 del anillo para producir ribósido de ácido 1-imidazol acético, esto permite que la histamina sea excretada en forma de este ribósido (56).



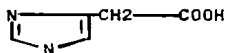
Puede producirse otro producto adicional la N-acetil histamina que corresponde al conjugado de ácido acético e histamina, aunque esto solo se presenta si la histamina es ingerida via oral, el compuesto formado de esta manera es semejante al que producen las bacterias intestinales (18,45)



Se sabe que el 1 % de la histamina inoculada via intravenosa se excreta en orina en forma libre y el resto en forma conjugada. Además de las reacciones anteriores, también se proponen otra serie de reacciones como una desaminación oxidativa por una histaminasa o diaminoxidasa que origina imidazol-4-acetaldehído (18, 107).



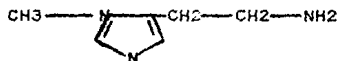
Este imidazol-4-aldehído rápidamente se convierte en ácido imidazol-4-acético por la acción de la xantinoxidasa o aldehído deshidrogenasa (87, 107).



Se ha encontrado también como metabolito de la histamina en orina el imidazol-etanol (4,5-imidazolil-etanol-2-ol) (107).



Rara vez se produce 3-metil histamina (107).



El catabolismo de la histamina con formación del ácido imidazol-4- acético y su derivado 1 metilado se ha inhibido con aminoguanidina e hiproniazida (87, 107).

La concentración de histaminasa durante el embarazo se eleva en la porción materno de la placenta y en el plasma sanguíneo de la madre lo que facilita la degradación de la histamina. Todo el metabolismo anteriormente descrito se lleva a cabo rápidamente y facilita la excreción por orina. La histamina puede ser metabolizada por células del endotelio vascular, el cerebro y por basófilos (18, 33, 57, 82).

5.5 LIBERACION

El mecanismo principal de la liberación de histamina en los basófilos se presenta vía inmunoglobulina tipo E (IgE). Esto es cuando los anticuerpos IgE se unen a receptores celulares formando un complejo anticuerpo receptor, que ahora se convierte en otro receptor específico en la superficie de las células. Cuando una segunda molécula de IgE se fija a la membrana celular permitirá que el antígeno se una a las inmunoglobulinas provocando una desestabilización de la membrana que permite la entrada de calcio al citoplasma celular, el cual interactúa con AMFc y además induce la fosforilación de una proteína de membrana que provoca la exocitosis, esto origina la liberación de los gránulos. Al mismo tiempo se activa la fosfolipasa A2 que libera y metaboliza ácido araquidónico hasta prostaglandinas y tromboxanos vía ciclooxigenasa y leucotrienos a través de la vía lipooxigenasa (66, 75, 89, 116, 121, 140, 142). 140,142)

La liberación de gránulos vía IgE depende de la cantidad de receptores celulares que están determinados genéticamente (39).

Los basófilos pueden liberar sus gránulos cuando IgG 2a se unen a los receptores IgE en su fracción cristalizabla

(FcE) aun no siendo este el receptor específico ; (este mecanismo continúa igual que si la estimulación fuera originada por IgE) esto es importante porque se ha demostrado la liberación de gránulos en algunas infecciones por parásitos (11, 23, 41, 57, 90, 101, 116, 156).

La histamina puede ser liberada por otros mecanismos adicionales, no solo por la salida de gránulos puede salir del mastocito por desplazamiento sin que haya lesión o desgranulación, la pérdida de gránulos también puede ser en etapas, en la primera los gránulos son súbitamente expulsados, al estar los gránulos expuestos a los cationes del medio extracelular, se produce la liberación de la histamina por intercambio de iones. Aunque la secreción de gránulos se acompaña de liberación de histamina es posible que su liberación ocurra también en el interior de la célula (11, 57, 86, 116, 122).

Los iones de sodio que desplazan a la amina del complejo formado dentro de los gránulos provoca en la segunda etapa un aumento en la concentración intracelular de calcio, debido a que la sustancia que origina el estímulo actúa como ionóforo y transporta el calcio hacia la célula aumentando la permeabilidad de la membrana al calcio (11, 55, 116, 151).

La lesión química y mecánica produce en el basófilo desgranulación y liberación de histamina (11, 93).

Un mecanismo propuesto por Roussel en 1986 en células cromafines, parte del hecho de que la histamina se localiza en gránulos específicos de las células, y son secretados de

manera coordinada en respuesta a una variedad de agentes. El mecanismo sugiere que una enzima catalizadora del adenosin trifosfato (ATPasa) dependiente de magnesio está presente en los gránulos de las células cromafines, lo que crea un gradiente electroquímico que incluye un gradiente por pH y el potencial eléctrico de membrana, además está implicado un acarreador muy específico para la histamina, y con la respuesta electroquímica se da el paso de la amina a través de la membrana del gránulo (11, 66, 122).

Se han descrito mecanismos más específicos como por ejemplo la liberación debida a polímeros diamina, compuesto que se forma por condensación de p-metoxifeniletalanina y aldehído fórmico, este compuesto produce la liberación por un proceso de exocitosis, en donde hay desgranulación, tal mecanismo requiere energía y calcio (11, 66, 107).

Las sustancias liberadas durante las reacciones inmunitarias mediadas por IgG o IgM que activan la cascada de complemento liberan histamina y posteriormente las anafilotoxinas C3a y C5a, así como la participación de C4a que siguen estimulando la liberación por un mecanismo de retroalimentación negativa y la histamina liberada parece modular la liberación ulterior de más histamina de los basófilos sensibilizados en algunos tejidos (11, 57, 66, 73, 120, 156).

Debido a que numerosos fármacos y sustancias de uso clínico tienen actividad antigénica pueden desencadenar la liberación de histamina por reacción de hipersensibilidad

inmediata debido a la sensibilización previa con las bases orgánicas como amidas, compuestos de amonio cuaternario, de piridinio, piridina, alcaloides y bases antibióticas (5, 66, 73, 120, 156).

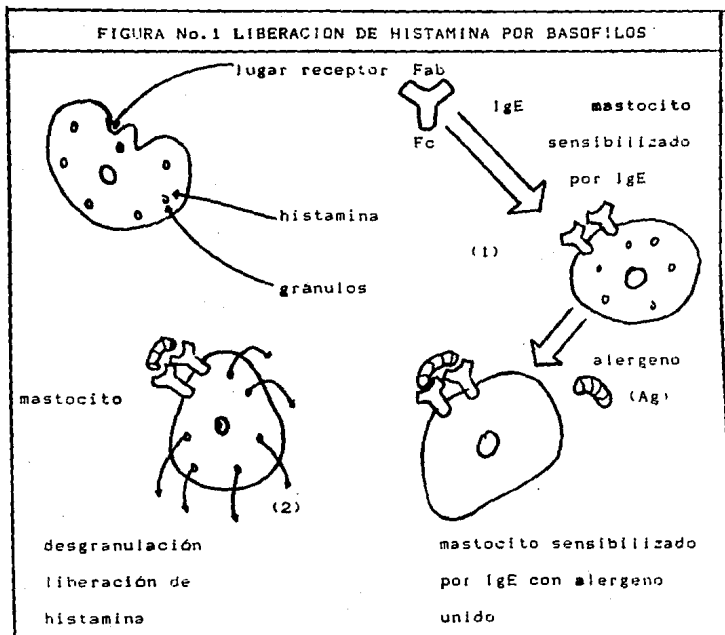
Los polipeptidos básicos son efectivos liberadores de histamina y su potencial aumenta con el número de grupos básicos, la polimixina b o lichenformina es muy activa, así también la bradisinina, sustancia P, neurotesina, protamina y somatostatina entre otras. Dado que los polipeptidos básicos son liberados en caso de lesión histica o están presentes en las secreciones de insectos, en las picaduras y en los venenos estos producen liberación de histamina de los basófilos (120, 145).

Algunas enzimas como la fosfolipasa A2 y la quimotripsina tienen una importante actividad liberadora de histamina de posible interés en fisiopatología. Actualmente se investiga la acción liberadora de histamina por las lectinas como la concanavalina A y otros ionóforos del calcio (66, 97, 120).

Se tienen algunas condiciones clínicas que producen liberación de histamina como la urticaria por frío, urticaria colinérgica y urticaria solar. Algunas involucran respuestas secretorias específicas de los basófilos y de hecho la IgE se fija a las células, en otras ocasiones se produce la liberación por lesión celular no específica como en el rascado de la piel (6, 41, 66, 71, 78, 94, 120).

La liberación de histamina desempeña un importante papel en la sintomatología del shock anafiláctico, pues es allí

donde la reacción antígeno anticuerpo desencadena el proceso que culmina en la fusión de la membrana del gránulo con la membrana de la célula. Sustancias antigénicas capaces de producir respuesta alérgica llevan a cabo la síntesis de diversos anticuerpos como IgE que son capaces de sensibilizar la membrana del mastocito como se ilustra en la figura No. 1 (39, 57, 72, 127, 150).



(1) La liberación de histamina de los gránulos se presenta por la sensibilización del basófilo por la IgE producida en la primera exposición al antígeno.

(2) la segunda exposición antigénica por unión a los anticuerpos que sensibilizaron la célula desestabiliza la membrana y se origina la liberación de gránulos del basófilo (41, 103, 120, 140).

Cuando los neutrófilos son lisados liberan su contenido que incrementa la liberación de histamina. Los polimorfonucleares liberan un factor soluble que causa la liberación de histamina. Los eosinófilos poseen una proteína y una peroxidasa que libera histamina. Los macrófagos también producen factores que liberan gránulos, la actividad de este factor depende de la presencia de IgE en la superficie del mastocito o del basófilo (53, 57, 96, 120, 140, 156).

La interleucina 1 (IL-1) ha mostrado la capacidad de inducir directamente la liberación de histamina de basófilos y mastocitos por un mecanismo que no es vía IgE, aunque se sugiere que esta liberación depende del flujo de calcio a través de la membrana, también se propone que la IL-1 estimula la producción de mediadores secundarios que liberan histamina (42, 57, 120, 140).

5.6 EFECTOS DE LA HISTAMINA

La histamina provoca un gran número de efectos; no se conoce totalmente el papel fisiológico de la histamina endógena, por lo que se consideran acciones y efectos tanto de la amina exógena y endógena. La liberada por desgranulación induce efectos clásicos en el sistema vascular uniéndose a células endoteliales, provocando cambios en su forma que permiten el paso de macromoléculas al compartimiento extravascular, donde el efecto es mediado por la activación de la proteína cinasa, esto es explicable porque en algunas células los receptores H1 están unidos a proteína cinasa. Otros efectos relacionados a la permeabilidad vascular son indirectos, algunos regulados a través de los mediadores liberados por los mastocitos en la desgranulación o por inducción de leucocitos a células endoteliales. Efectos en el músculo liso mediados por receptores H1 promueven una inflamación aguda local, sin embargo la histamina via receptores H2 inhibe algunos efectos de la respuesta inmune y de la actividad celular, tales como la proliferación citotoxicidad y producción de linfocinas (20, 42, 77, 126).

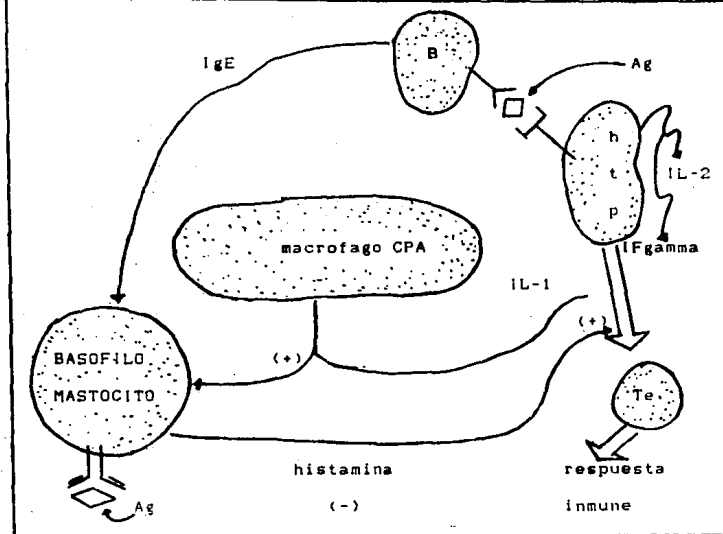
La histamina inhibe la producción de IL-2 (interleucina 2) e interferón gamma; actúa primeramente en linfocitos T ayudadores (Th) reduciendo la síntesis de IL-2 y como consecuencia se reduce la producción de interferón gamma.

Otra de sus funciones en el sistema inmune es inhibir la mitosis y proliferación, en respuesta a mitógenos o aloantígenos de células T, así como la producción de anticuerpos. Es un mediador de la actividad citolítica, estas funciones inhibitorias son por interacción con receptores H2 en células T. La histamina estimula células T supresoras (Ts) via receptores H2 y se produce un factor supresor de histamina que regula la inhibición de varias funciones de células T efectoras (Te) (19, 40, 42, 81, 103, 126, 135, 140).

Otro mecanismo por el cual la histamina induce la inhibición de la actividad inmune es la estimulación de células T (que tienen receptores para Fc-gamma) que producen un factor supresor de la inducción de histamina que a su vez inhibe la actividad Th (41, 81, 103).

Como la producción de IL-2 e Interferón gamma dependen de la presencia de monocitos o macrófagos, es posible que la histamina no solo actúe en la producción de IL-2 por Th sino que también en otras células como en la producción de IL-1 por monocitos o la interacción de IL-1 por células T y la presentación del antígeno como se muestra en la figura número 2 (27, 103, 140, 152).

FIGURA No. 2 PARTICIPACION DE LA HISTAMINA EN LA PRODUCCION DE LINFOCINAS



La histamina puede intervenir en las interacciones celulares por una regulación negativa via IgE. En la presentación del antígeno por el macrófago a células T y la liberación de IL-1 también pueden activarse mastocitos o basófilos. Además por la IgE producida la liberación de histamina puede inhibir la activación del linfocito T y por lo tanto la producción de IL-2 (29, 39, 72, 74, 140).

La histamina fuera del sistema inmune actúa directamente en el torrente sanguíneo provocando una súbita disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, aceleración de la frecuencia cardíaca, elevación de la presión de líquido cefalorraquídeo, enrojecimiento de la cara y cefalea, de igual manera se produce una estimulación gástrica de la secreción de ácido clorhídrico. La histamina provoca relajación del músculo liso vascular y contracción del músculo liso no vascular, actúa directamente en el corazón con acciones directas que afectan la contractilidad, extrasístoles y taquicardia, estas podrían deberse a la liberación de potasio. También se aumenta la fuerza de contracción de aurículas y ventrículos, promoviendo el flujo de calcio y se acelera la frecuencia cardíaca porque apresura la despolarización diastólica en el nódulo sinusal. Actúa también haciendo más lenta la conducción aurículo ventricular aumentando la automaticidad y en ocasiones provoca arritmias (77, 107).

Es muy conocido también que la histamina provoca la formación de edema y estimula terminaciones nerviosas sensitivas. Estimula el tejido glandular; tiene acción importante como neurotransmisor en la hemodinámica renal, en la reproducción celular y en la médula suprarrenal (62, 94, 107).

Los efectos cardiovasculares se pueden referir de manera general en relajación de las arteriolas, alteración en el

tono venoso y arteriolar, en la dilatación capilar, en el músculo cardíaco y vasos coronarios. El efecto más importante en el sistema cardiovascular es la hipotensión que se atribuye a la dilatación de las arteriolas finas terminales y capilares por efecto directo en el músculo liso con dilatación ulterior de tipo pasivo, también se presenta dilatación en venillas postcapilares y constricción de venas de mayor calibre. La dilatación de los vasos cerebrales produce cefalea pulsátil por el estiramiento de los receptores duros, con distensión de la duramadre y estimulación consecuente de las terminaciones sensitivas del nervio trigémino, así también hay dilatación de las arterias Pia y Dura y de las estructuras sensitivas próximas a estos vasos. Durante la hipotensión arterial generalizada se observa disminución en la resistencia periférica total, la presión venosa central y del gasto cardíaco. (20, 46, 47).

La histamina también puede inducir alteraciones de la permeabilidad lo que a su vez conduce a fuga de proteínas y líquido plasmático a través de la pared hacia el compartimiento extracelular, lo cual repercute en una disminución del volumen sanguíneo circulante. La permeabilidad es debida a la contracción de las células endoteliales y un mayor espacio en las uniones celulares (77, 107).

En la piel la histamina provoca un efecto característico, bien sea por histamina endógena o exógena denominado triple respuesta; que desde 1927 fue descrita por Sir Thomas Lewis.

esta respuesta comprende una zona eritematosa circunscrita que se extiende unos milímetros alrededor del area donde esta presente la histamina, debido a la dilatación de arteriolas terminales; una coloración azulosa despues de aproximadamente 1 minuto de presentarse el efecto debido a la desoxigenación relativa, posteriormente la zona de eritema se hace mas amplia e irregular por la dilatación arterial local mediada por reflejos axónicos. Como la sección o regeneración de los nervios sensitivos periféricos evita la respuesta eritematosa es probable que el fenomeno local sea producido gracias a un reflejo axonal que comprenda a los nervios sensitivos periféricos. Por último aparece edema localizado en el mismo sitio que en el eritema inicial, con mayor permeabilidad del lecho capilar, esta triple respuesta ofrece una amplia variación individual en algunos casos se produce prurito o incluso dolor en ambos casos se debe a la estimulación de las terminaciones nerviosas del dolor, las mas superficiales subepidérmicas en el primer caso y las mas profundas en el otro (57, 94, 107, 112).

El shock histáminico se presenta debido a los efectos de la histamina sobre el aparato cardiovascular por una excesiva vasodilatación de los capilares lo que permite la salida de las proteínas del plasma originando disminución del volumen sanguíneo circulante. La descarga refleja de adrenalina es capaz de mantener una adecuada cronotropia e inotropia, pero

el gasto cardíaco permanece bajo debido al estasis del área vascular, al escaso retorno venoso y la disminución del volumen sanguíneo, el aumento de la concentración de hemoglobina y eritrocitos lo que hace que el corazón lata con fuerza pero su volumen por minuto está disminuido debido a la reducción del retorno venoso, todo esto causa una caída profunda y progresiva de la presión arterial (57, 107).

La histamina en el músculo liso extravascular produce contracción en bronquios. En aparato digestivo produce contracción del músculo liso intestinal, incluso puede producir diarrea. Como consecuencia del aumento de la motilidad en útero produce contracción. (aunque en mujeres embarazadas estos efectos no son muy notable). En otros tejidos como músculos de vejiga, ureteres, traquea, vesícula biliar e iris, el efecto no es importante. En la hemodinamia renal la histamina produce dilatación tanto de las arteriolas aferentes como de las eferentes, produciéndose una disminución de la resistencia vascular, con aumento del flujo sanguíneo renal; sin embargo la histamina produce una acentuada disminución del flujo urinario (107).

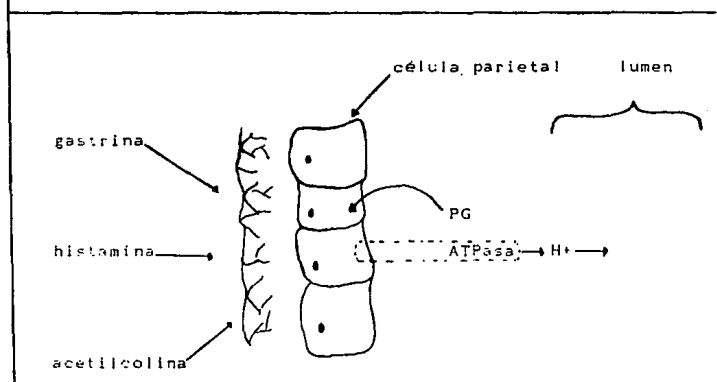
La histamina es un estimulante de la secreción de ácido gástrico y en menor grado de la producción de pepsina y del factor intrínseco de Castle. El efecto es provocado por la activación de los receptores H₂ en las células parietales y está asociado igual que los receptores H₁ a un incremento de la actividad de adenilato ciclase y de la concentración de AMPc. Lo que conduce a una bomba de membrana (H⁺, K⁺, ATPasa)

que hace que se liberen protones (55, 107, 123).

La estimulación fisiológica también involucra acetilcolina liberada por actividad vagal y estimulación por gastrina, es decir, la acetilcolina, la gastrina y la histamina son capaces de estimular las células parietales para producir ácido clorhídrico, junto con las prostaglandinas que mantienen la integridad de la mucosa, tienen la propiedad de regular la producción de H^+ por su capacidad antisecretoria, estimulan la secreción de moco y bicarbonato, además son necesarias para estimular el recambio celular y su reparación (63, 115, 149, 157).

En la figura Número 3 se muestra un esquema de la producción de ácido gástrico (63, 149).

FIGURA No.3 PARTICIPACION DE LA HISTAMINA COMO ESTIMULO EN LAS CELULAS FARIETALES PARA LA PRODUCCION DE ACIDO GASTRICO



La producción de ácido gástrico por la célula parietal se lleva a cabo por estimulación de acetilcolina, histamina y gastrina en los receptores, así como la participación de la ATPasa y las prostaglandinas que mantienen la integridad de la mucosa.

La histamina también tiene participación al aumentar el volumen de saliva y de otras sustancias de glándulas exócrinas, aunque el efecto sea de poca importancia y débil, como en la secreción pancreática, intestinal, bronquial, y lagrimal, asimismo sobre la secreción de bilis. Ya se ha demostrado el efecto sobre la secreción de catecolaminas desde el tejido cromafín de la médula suprarrenal (107).

5.7 Toxicidad

Los síntomas de intoxicación con histamina son muy claros tomando en cuenta los efectos que esta produce. Es muy raro tener un accidente por intoxicación con histamina debido a su administración; ya que los usos de la histamina no tienen aceptación en terapéuticos, ni están bien fundamentados, por ello generalmente no se administra. Si la intoxicación se presentara se tendrán efectos cardiovasculares y respiratorios.

Primero se presenta una caída violenta de la presión arterial que se acompaña de vasodilatación generalizada, aumento de la temperatura de la piel, cefalea pulsátil intensa y trastornos visuales. Se presenta también constricción bronquial que origina disnea asmática y diarrea por estimulación de la musculatura lisa; puede producirse vómito y sabor metálico en la boca. La intoxicación aguda produciría síntomas semejantes a los que se presentan en el choque histamínico. La intoxicación con histamina solo se presentaría si se administrara por vías parenterales, por vía oral no produce efectos tóxicos importantes ya que se metaboliza rápidamente (107).

5.8 Histamina en procesos patológicos

La participación más importante de la histamina en procesos patológicos se presenta a nivel inmunológico. La más conocida es en las reacciones de hipersensibilidad como en las reacciones anafilácticas generalizadas o sistémicas, en la anafilaxia local, que involucra la piel y algún otro tejido blanco, la histamina es uno de los componentes más estudiados que provocan efectos patológicos. El shock anafiláctico se produce generalmente por la inoculación de

sueros inmunológicos o de fármacos, las manifestaciones van a ser aparición de disnea asmática por broncoconstricción y edema de mucosas, caída de presión arterial por vasodilatación, palidez, cianosis e incluso la muerte. La histamina también participa en las manifestaciones alérgicas atípicas, ocasionadas por la sensibilización con alérgenos, este tipo de alergias son reacciones alteradas a agentes inocuos, algunas por predisposición hereditaria. Se presentan reacciones locales como asma bronquial, fiebre del heno, urticaria o eccema (46, 57, 82).

Las manifestaciones de alergia atípica son ocasionadas por las mismas acciones de la histamina y otros mediadores que actúan contrayendo el músculo liso y aumentando la permeabilidad de los vasos. El asma bronquial es un proceso de hipersensibilidad tipo I que corresponde a una reacción alérgica anafiláctica que libera histamina por desestabilización de la membrana via IgE. Se caracteriza por ataques de disnea, por broncoconstricción acompañada de edema e hipersecreción de la mucosa. Durante el ataque la inspiración es corta seguida de una expiración prolongada y silbante debido al paso del aire por los bronquios estrechos. Existen dos tipos de asma : a) Extrínseca, de origen alérgico por sensibilización con alérgenos inhalantes como granos de polen , polvos, alimentos, y b) Intrínseca, donde el alérgeno no se puede identificar y la etiología puede ser por infecciones bacterianas (21).

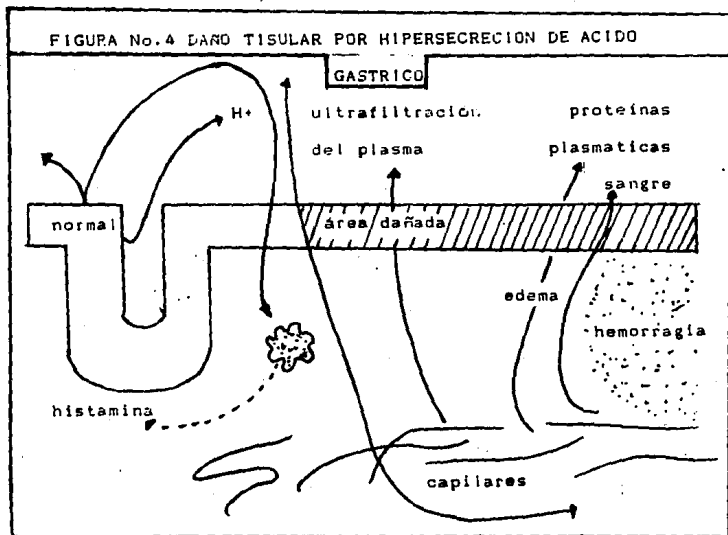
En la fiebre del heno que es una crisis de estornudos y rinorrea, debido a la sensibilización con granos de polen, que se presenta de manera estacional o permanente como polinosis o rinitis vasomotora paroxística respectivamente. En urticaria y edema angioneurótico, la histamina provoca edema dérmico o subcutáneo por aumento de la permeabilidad capilar; estos fenómenos alérgicos se presentan generalmente por la ingestión de alimentos como pescado, huevos, leche, o la administración de fármacos y sueros inmunológicos (21, 32, 60, 124, 135).

La histamina tiene participación importante en la enfermedad de suero y fenómeno de Arthus, que corresponde a una hipersensibilidad tipo III. La enfermedad del suero es un proceso a nivel sistémico que se manifiesta con fiebre, erupción, urticaria ampliamente diseminada, dolor, tumefacción de articulaciones, crecimiento de ganglios linfáticos, bazo, y presencia de edema angioneurótico. Durante la enfermedad algunos tejidos presentan vasculitis, pero también vasodilatación, edema y contracción de músculo liso como la anafilaxia. Los cambios estructurales en los tejidos producen una inflamación más intensa en el fenómeno de Arthus que en la anafilaxia, ya que esta se limita a vasodilatación, edema y unos cuantos polimorfonucleares. En cambio la reacción de Arthus empieza con trombosis de los vasos pequeños rodeados de edema e intensa infiltración con

polimorfonucleares, después aparecen zonas de necrosis en las paredes de los vasos sanguíneos. Los neutrófilos degeneran y los restos son fagocitados por mononucleares y eosinófilos. Las manifestaciones de hipersensibilidad tipo IV se presenta en la alergia infecciosa, dermatitis o eccema de contacto que es una inflamación cutánea por exposición a distintas sustancias incluyendo fármacos. En la urticaria pigmentosa o mastocitosis, los basófilos se acumulan y dan lugar a lesiones cutáneas pigmentadas en forma de máculas, pápulas o nódulos que se vuelven pruriginosos al tocarlos. En la mastocitosis sistémica, agregados similares se encuentran en otros órganos. Los pacientes con estos síndromes sufren los efectos de una excesiva liberación de histamina que incluyen urticaria, dermografismo, prurito, cefalea, debilidad, hipotensión, rubor facial, diferentes efectos gastrointestinales como úlcera péptica. Los signos y síntomas son precipitados o exacerbados por diversos estímulos como la fricción de una toalla. Hay excesivo número de basófilos en la leucemia mielógena y el contenido de histamina llega a niveles elevados. Los tumores gástricos carcinoides secretan histamina y esto contribuye al rubor geográfico irregular. En individuos con cirrosis hepática la histidina y la histamina absorbidas no pasan por hígado y pueden producir hipersecreción de ácido gástrico, lo que puede provocar úlcera péptica (18, 21, 32, 82).

Si se presenta daño en la mucosa gástrica por factores

como stress, hábito de fumar, uso de antiinflamatorios no esteroideos, etanol, sales biliares, urea, corticoesteroides, habrá una producción de moco disminuida así como una secreción de bicarbonato y síntesis de prostaglandinas e interrupción en la renovación celular. Habrá elevada producción de ácido que estimulará basófilos que liberan histamina. Por sus efectos ya mencionados contribuye a daño tisular y producción de ulceraciones como se muestra en la figura No. 4 (16,72).



Se muestra una célula parietal productora de una elevada cantidad de ácido clorhídrico lo que provoca estimulación de mastocitos, consecuentemente la liberación de histamina origina sus efectos clásicos en el endotelio capilar como: edema, salida de proteínas plasmáticas y daño al tejido (16, 115, 120, 132, 133, 151, 158).

6. GENERALIDADES DE FARMACOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA ANTIHISTAMINICA

6.1 ANTAGONISTAS COMPETITIVOS DE RECEPTORES H1 Y H2.

6.1.1 ANTAGONISTAS H1

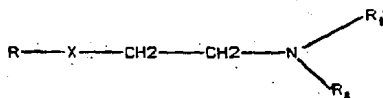
El grupo de fármacos usados en la terapia antihistaminica con mayor frecuencia son los antagonistas de receptores, ya que se han usado con este fin por mas de 40 años, a partir de la síntesis del primer compuesto con actividad antihistaminica en 1937, y contando actualmente con mas de 1000 principios activos disponibles. Siendo en 1933 cuando se descubrieron ciertos éteres fenólicos con propiedades que antagonizan la acción de la histamina in vivo e in vitro. La primera sustancia ensayada como antianafilactica fue el 2-Isopropil-5-metiletoxi-etilendiamina ó 929F, que resulto ser muy tóxica. Se siguieron ensayando mas derivados de etilendiamina como el N-fenil-N-etil-N-dietil-etilendiamina ó 1571F con mayor actividad pero igualmente tóxico. De esa manera se llegó a la síntesis del N-fenil-N-bencil-N-dimetiletalendiamina, comercialmente llamado Antergán. En 1944 se introdujo el malato de pirilamina que sigue siendo uno de los bloqueadores mas específicos y

eficaces. En 1946 se descubrieron otros dos antagonistas, la difenhidramina y tipelenamina (5, 10, 15, 18, 26, 54, 55, 120, 126).

Estos antagonistas son capaces de aliviar sintomatologías leves causadas por histamina, con bastante eficiencia por su antagonismo selectivo y competitivo reversible en las acciones de la histamina impidiendo la unión con el agonista, bloqueando así las respuestas de las células efectoras en receptores específicos sin desencadenar una respuesta. Siendo menos eficientes para combatir las manifestaciones de la anafilaxia. Es importante aclarar que dentro del área farmacológica el término antihistaminico se refiere al grupo de fármacos antagonistas de receptores H₁ únicamente (18, 26, 42, 55, 87, 107, 113, 125, 126).

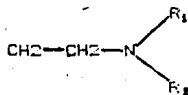
6.1.1.1 QUIMICA

Los antagonistas H₁ son aminas terciarias, estables, liposolubles que tienen la siguiente estructura general:



Donde: R es el núcleo

X el elemento central



La cadena lateral etilamina
sustituida

De esta estructura general se derivan varios subgrupos. Clasificando a los antihistaminicos por su elemento central se tienen etilendiaminas con nitrogeno como elemento central, etanolaminas o éteres aminoalquílicos cuyo elemento es el oxígeno y propilaminas o alquilaminas donde dicho elemento es el carbono. Además se tienen piperazinas cuando el elemento central es el carbono unido a un anillo piperazínico y fenotiazinas cuando el elemento central es nitrogeno como parte de un anillo fenotiazínico. Existiendo también derivados que son estructuras químicas que presentan modificaciones de las ya indicadas (26, 45, 87).

La etilamina sustituida, químicamente es similar a la cadena lateral etilamina de la histamina y puede estar sustituida por una cadena recta o una estructura anular, siendo esta cadena lateral la porción activa de la molécula del antihistaminico (18, 87).

El núcleo está constituido por dos anillos aromáticos o heterocíclicos distintos al anillo imidazol de la histamina y que pueden fusionarse para dar un sistema policíclico como la fenotiazina (18, 26, 80).

6.1.1.2 ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Casi todos los bloqueadores H₁ tienen acciones farmacológicas semejantes y pueden explicarse en forma

conjunta (26, 55, 87).

La acción farmacológica general es el bloqueo de la actividad de la histamina sobre los receptores H_1 , bloquean la mayor parte de los efectos tisulares locales, incluyendo el incremento en la permeabilidad capilar y el enrojecimiento e irritación mediados por acción refleja axonal. Inhiben casi todas las respuestas del músculo liso a la histamina. Dentro del árbol vascular inhiben los efectos vasoconstrictores de la histamina y en cierta medida los efectos vasodilatadores más importantes. Estos antagonistas tienen numerosas acciones que no pueden atribuirse al bloqueo de la actividad histaminica, es probable que se presenten debido a la semejanza del receptor con otros sitios receptores colinérgicos, muscarínicos, alfa adrenérgicos y serotoninínicos, por ello muchos de estos agentes pueden disminuir la secreción del árbol respiratorio y de otras glándulas de inervación colinérgica. Algunas de estas acciones son de valor terapéutico y algunas pueden ser indeseables. Estos efectos varían entre los subgrupos químicos y también entre las personas (42, 47, 55, 113, 120, 124, 148).

Debido a los efectos en sistema nervioso central (SNC) como puede ser estimulación o depresión es muy común que se presente sedación o bien inquietud, nerviosismo e insomnio. Algunos tienen actividad significativa para prevenir el

mareo de traslación, la cinetosis, la náusea y el vomito. Probablemente algunos debido a sus efectos anticolinérgicos tienen efectos supresores en los síndromes pseudoparkinsonianos. Algunas etanolaminas y alquilaminas tienen efectos significativos parecidos a los de la atropina sobre los receptores muscarínicos periféricos. También se presentan efectos débiles de bloqueo de los receptores alfa provocando acciones antiadrenérgicas produciendo hipotensión ortostática. Se han demostrado potentes efectos bloqueadores sobre los receptores de serotonina. La mayor parte de estos antagonistas son anestésicos locales eficaces; bloquean los canales del sodio en las membranas excitables de la misma manera que la procaína y la lidocaína, esta acción anestésica local contribuye al alivio del prurito después de la aplicación tópica (18, 55, 67, 107).

Los antihistamínicos también suprimen los efectos de la histamina sobre las células cromafines suprarrenales y los ganglios autonómicos. Se suprimen en forma inconstante las secreciones exócrinas salivares, lagrimales y otras (4, 55, 62, 85, 90).

6.1.1.3 FARMACOCINETICA.

Absorción.- Los antihistamínicos se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal cuando se administran por vía oral o rectal, así también por las vías parenterales. La

absorción es rápida cuando se administra por vía bucal. Después de la administración oral los efectos aparecen en menos de 30 minutos, son máximos en una o dos horas y duran de tres a seis horas aunque algunos tienen una acción mucho más prolongada como los preparados de liberación prolongada que permiten actividad hasta por doce horas. La absorción es completa en cuatro horas (26, 55, 56, 87).

Distribución.- Los antihistamínicos se distribuyen ampliamente en todo el organismo incluyendo SNC pudiendo incluso llegar a leche materna. No existen indicios de que estos fármacos tiendan a acumularse en el organismo. Por ahora solo se han hecho algunas generalizaciones en relación al destino de los antihistamínicos pues la sensibilidad de los métodos químicos de análisis no es muy grande y solo se han investigado algunos compuestos (45, 87, 107).

Biotransformación.- Se cuenta con poca información sobre la biotransformación, se sabe que el sitio principal de ésta es el hígado llevándose a cabo rápidamente, en donde sufren principalmente un proceso de hidroxilación o la conjugación con ácido glucurónico. Los antihistamínicos pueden inducir a las enzimas microsomales hepáticas facilitando así su propia biotransformación (18, 37)

Excreción.- Es llevada a cabo en el riñón por la orina donde los productos de degradación se excretan casi por completo en 24 horas; siendo eliminados mas rapidamente por niños que por adultos. En algunos casos se han identificado ciertos metabolitos eliminados por bilis otros se eliminan en pequeñas porciones no transformadas. La distinta duración de la acción se debe a diferencias en la rapidez de su metabolismo y excreción (24, 45, 57, 87).

6.1.1.4 USOS CLINICOS

Los antagonistas H₁ son los fármacos de primera elección para prevenir las reacciones alérgicas o para tratar su sintomatología, obteniéndose los éxitos más claros en las afecciones cutáneas, en rinitis alérgicas, urticaria aguda y crónica, prurito, excemas, etc. Donde la histamina es el mediador principal, los antagonistas H₁ son muy eficaces, sin embargo en el asma bronquial donde intervienen varios mediadores, los antagonistas H₁ son poco eficaces. La indicación fundamental de estos bloqueadores son los procesos alérgicos como se mencionó anteriormente, aunque también deben considerarse los usos derivados de su acción sobre SNC (13, 31, 35, 48, 49, 79, 108, 111, 116, 131).

En la dermatitis atópica, los antagonistas H₁ como la difenhidramina se emplean principalmente por sus efectos

sedantes colaterales para cierto control del prurito. Para tratar fenómenos alérgicos, los más usados son las alquilaminas (131).

Los antihistaminicos se usan tambien en la fiebre del heno, enfermedad del suero, edemas angioneuróticos y shock anafiláctico, aunque en estos padecimientos tienen una utilidad secundaria, donde se pueden utilizar otras opciones de la terapia antihistaminica, o combinaciones. Se usan también en alergias a fármacos o picaduras de insectos (23, 131, 147).

Los antagonistas H1 en casos de hipersensibilidad tipo I se oponen a las manifestaciones sintomáticas debidas a la liberación de histamina en la reacción antígeno anticuerpo y no al estado de sensibilización. Su acción supresiva es temporal mientras se administran y no pueden reemplazar a los métodos fundamentales de tratamiento de dichos procesos que involucrarían inmunoterapia u otras alternativas de la terapia antihistaminica como los corticoesteroides (23, 131, 147).

En la hipersensibilidad tipo III como la enfermedad del suero los antihistaminicos son poco eficaces (141).

Algunos antagonistas H1 son muy utilizados para prevenir el mareo de traslación, la cinetosis, la náusea y el vómito

como la difenhidramina y prometazina, también se utilizan para este fin las piperazinas y el dimenohidrinato, y la buclicina mayormente empleados. Estos agentes indican poder ser útiles en el síndrome de Meniere ya que es uno de los síndromes vestibulares por estimulación, donde se presentan vértigos, nistagmos y vomitos (131).

Se les ha dado el uso común a algunos antagonistas H₁ como anti gripales y contra el catarro común, aunque no es una indicación específica sino tan solo sintomática corrigiendo el componente alérgico de catarro común pero que de ninguna manera está justificado su uso para este fin. Aunque tampoco son específicos se han usado en el tratamiento del mal de Parkinson y en combinación con otros fármacos se usan en premedicación anestésica. Se han llegado a utilizar como preoxigenos y como ansiolíticos suaves (21, 116).

6.1.1.5 EFECTOS COLATERALES

Algunos antihistamínicos tienen propiedades farmacológicas que tal vez dependen de la actividad parasimpaticolítica y no del antagonismo histamínico. Estas acciones farmacológicas presentan efectos adversos secundarios habiendo clasificado estas reacciones adversas en nerviosas gastrointestinales, cardiorrespiratorias,

respiratorias, genitourinarias, cutáneas y hemáticas; el efecto colateral más común de los antagonistas de los receptores H₁ es la sedación pero la intensidad de este efecto varía entre los subgrupos químicos y entre las personas. Se presentan acciones anticolinérgicas por sus efectos parecidos a la atropina en receptores muscarínicos periféricos. Las propiedades antimuscarínicas producen xerostomía, disuria, visión borrosa e impotencia, no es raro observar anorexia, vomito y alteración en las defecaciones. Acciones antiadrenérgicas por efectos débiles en el bloqueo de receptores alfa, tienen acción antiserotonérgica. las acciones indeseables más frecuentes provienen del sistema nervioso central, como apatía, lascitud, tinnitus, diplopia, ambliopía, fatiga, tendencia al sueño, astenia, visión borrosa, confusión y mareos. En raras ocasiones aparece excitación de tipo central con euforia, insomnio, nerviosismo y temblor. Con menor frecuencia se presentan fenómenos de intolerancia como gastritis, diarrea, cefalea e hipotensión (4, 131).

Las manifestaciones respiratorias que se pueden presentar son hiperpnea, disnea, o bien depresión respiratoria. Los síntomas genitourinarios son disuria, poliuria y retención urinaria así como trastornos de la erección. Las manifestaciones cutáneas se deben a sensibilización alérgica, paradójicamente los antagonistas H₁ son capaces de producir reacciones de hipersensibilidad tipo IV como eccema

por lo que se utilizan muy poco para la anestesia local. Pueden provocar sequedad de la boca, micciones frecuentes, hipotensión o hipertensión arterial y sensación de opresión torácica (44, 131).

6.1.1.6 TOXICIDAD

Con dosis terapéuticas no se presentan efectos tóxicos de consecuencias severas, sin embargo dosis altas accidentales pueden producir estimulación nerviosa con alucinaciones, excitación, movimientos involuntarios, convulsiones, pupilas dilatadas, midriasis y fiebre, como fenómeno terminal surge profundización del colapso cardiorespiratorio, en este caso no hay un tratamiento específico, solo de sostén y sintomático general. (44, 55, 56, 131).

6.1.2 ANTAGONISTAS H₂

Desde 1947 se creía que la estimulación de la secreción de ácido gástrico estaba mediada por receptores histamínicos diferentes a los que intervenían en los efectos clásicos de la histamina como la contracción del músculo liso. Ash y Schild cuando definieron los receptores H₁ sugirieron la existencia de otro tipo de receptores que actúan en la estimulación de ácido clorhídrico por la histamina y no fue

sino hasta 1972 cuando Black y colaboradores, probando cerca de 700 compuestos, pudieron definir los receptores H₂, así como clasificar bloqueadores específicos para estos receptores, haciendo una analogía con los receptores beta de catecolaminas. En este momento fue la burimamida la que antagonizaba los efectos de la histamina en los receptores H₂. Posteriormente se utilizó etiamida y en 1975 se descubre la cimetidina que ya presentaba menos efectos tóxicos. Aún actualmente no se ha definido totalmente el papel fisiológico de los receptores H₂ y como es que se involucran en las respuestas farmacológicas, pero se siguen descubriendo nuevos, compuestos cada vez menos tóxicos y más potentes (7, 8, 9, 20, 34, 47, 51, 113, 134, 137).

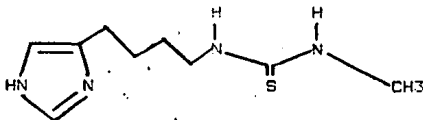
6.1.2.1 QUIMICA

Los primeros antagonistas de los receptores H₂, burimamida y etiamida son compuestos imidazólicos con cadenas laterales largas que contienen grupos tiourea. La cimetidina, tercer derivado, imidazólico carece del radical tiourea y presenta una cadena lateral cianoguanidina. La ranitidina y tiotidina no tienen radicales imidazólicos o de tiourea, derivan del furano. La ranitidina tiene una cadena lateral nitrocelandiamina. Otros fármacos aun en estudio son la tiotidina, lortidina y la famotidina que ha resultado muy potente y poco tóxica. A diferencia de los antagonistas H₁, que son aminas lipofílicas los antagonistas H₂ son moléculas

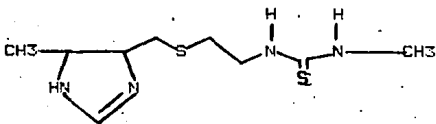
hidrofilicas. Las famotidina es un derivado de guanidinoctiazol que contiene un anillo imidazólico como la cimetidina, es 30 a 100 veces mas potente que la cimetidina y 6 a 10 veces mas potente que la ranitidina. En la figura número 5 se muestran las estructuras químicas de los antagonistas mencionado. (7, 16, 30, 34, 45, 52, 59, 67, 107, 119, 120, 132, 136).

FIGURA No. 5 ESTRUCTURAS QUIMICAS DE ANTAGONISTAS H₂

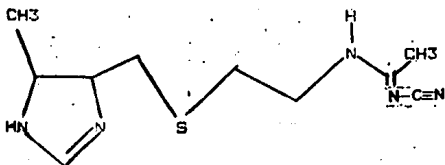
Burimamida



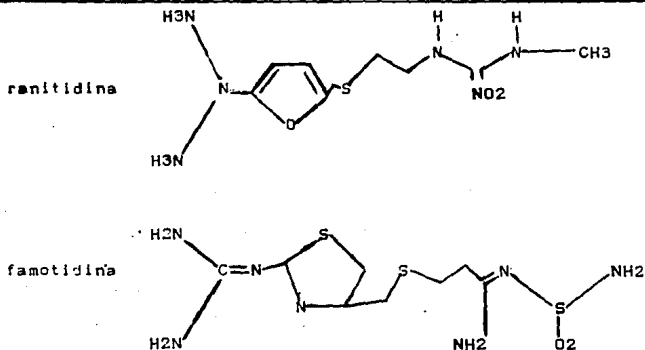
metiamida



cimetidina



...CONTINUACION. ESTRUCTURAS QUIMICAS DE ANTAGONISTAS H2



6.1.2.2 ACCIONES FARMACOLOGICAS

A pesar de la amplia distribución de los receptores H₂, los bloqueadores H₂ interfieren muy poco con funciones fisiológicas que no sean la secreción gástrica de manera efectiva, provocada por la histamina; y la provocada por gastrina y acetilcolina, aunque este efecto no siempre es completo no se conoce totalmente su mecanismo. El hecho es que la capacidad de los bloqueadores H₂ para suprimir la respuesta de secreción a cualquiera de las tres sustancias estimuladoras hace que pueda inhibir cualquiera de las fases de la secreción gástrica ácida, como la basal, la nocturna y la estimulada por alimentos. También reducen tanto el

volúmen de jugo gástrico secretado como su pH así como el volúmen de pepsina y factor intrínseco (1, 3, 16, 34, 55, 58, 87, 105, 139).

6.1.2.3 FARMACOCINETICA

Absorción. La cimetidina es el antagonista mas estudiado porque es el que mas se ha utilizado en la clínica, es bien absorbida despues de su administración oral observándose en plasma una a dos horas después de su administración, su vida media es de aproximadamente dos horas , la absorción se altera poco por alimentos o antiácidos. La ranitidina tiene una absorción semejante a la cimetidina, se observa en plasma entre una a tres horas despues de su ingestión, tiene una vida media de 2.7 horas (34, 44, 55, 58, 107, 132, 136).

Distribución.- El volumen aparente de distribución es de 2 litros por kilogramo para la cimetidina y de 2.4 litros por kilogramo para la ranitidina, tienen una amplia distribución en el organismo, la cimetidina cruza la placenta y se ha detectado en leche materna. La biodisponibilidad de la cimetidina es de 60% y para la ranitidina es de 52%. Ambos fármacos se distribuyen en el líquido intra y extracelular con pequeña fijación en los órganos. La distribución se realiza especialmente en el riñón , hígado, huesos y pulmón (3, 19, 34, 44, 87, 107,

132, 136).

Biotransformación.- La cimetidina se biotransforma parcialmente en el organismo, fundamentalmente por oxidación y el metabolito principal es el sulfóxido produciéndose también hidroximetidina. La ranitidina también sufre oxidación y demetilación, el metabolito principal es la ranitidina demetilada produciéndose igualmente ranitidina-N-óxido, ranitidina-S-óxido y demetil ranitidina (34, 44, 55, 58, 87, 76, 87, 119, 132).

Excreción.- La mayor parte de la dosis absorbida se excreta por el riñón como fármaco original y en pequeñas cantidades sus metabolitos ya mencionados (34, 44, 55, 58, 87).

6.1.2.4 USOS CLINICOS

La eficacia de los antagonistas H₂ para reducir la acidez gástrica asociada a una aparente baja toxicidad presenta un avance significativo en el tratamiento de úlcera péptica, úlcera duodenal, síndrome Zollinger Ellison y otros padecimientos de hipersecreción como esofagitis por reflujo, hernia hiatal, hemorragias digestivas altas por ulceraciones, por estrés o por insuficiencia hepática. Se han usado también en otros estados hipersecretorios

asociados como mastocitosis sistémica, leucemia basófila con hiperhistaminemia (3, 26, 30, 34, 42, 52, 55, 58, 87, 107, 115, 133, 136, 150,).

6.1.2.5 EFECTOS COLATERALES

Estos fármacos son bien tolerados, solo se presentan efectos secundarios en 1-2 % de los casos, los efectos más comunes son diarrea, náusea y vómito en proporción todavía menor se ha presentado erupción, cefalea y mareo (58, 107, 150, 158).

6.1.2.6 TOXICIDAD

Los efectos adversos y tóxicos no siempre se deben a un bloqueo específico de receptores H₂. Así no son iguales las respuestas para la cimetidina y ranitidina siendo la cimetidina más tóxica. Se presenta toxicidad en sistema nervioso central con habla farfullante, delirio, cefalea, somnolencia, mareos, dolores musculares y ocasionalmente coma. Como efectos endócrinos se puede presentar ginecomastia y galactorrea, se observa también reducción de la cuenta espermática, impotencia. Estos efectos antiandrogénicos se presentan por unión de cimetidina a

receptores androgénicos, estos efectos no alteran la terapia si esta se da por menos de ocho semanas. Puede haber aumentos en los niveles de prolactina. Se pueden presentar discrasias sanguíneas como granulocitopenia o anemia aplásica. Otros trastornos son elevación discreta de creatinina debida probablemente a una competencia por la excreción, también están elevadas las transaminasas. Puede haber hepatotoxicidad, toxicidad renal y efectos cardiotoxicos como bradicardia. La cimetidina se puede unir a citocromo P 450 disminuyendo la actividad de oxidasas microsomales. La ranitidina probablemente tenga menos efectos tóxicos en sistema nervioso central por su poca capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Las otras reacciones mencionadas son menos frecuentes con la ranitidina y todavía menos evidentes con la famotidina (7, 15, 58, 87, 102, 105, 1323, 150).

6.2 INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE HISTAMINA

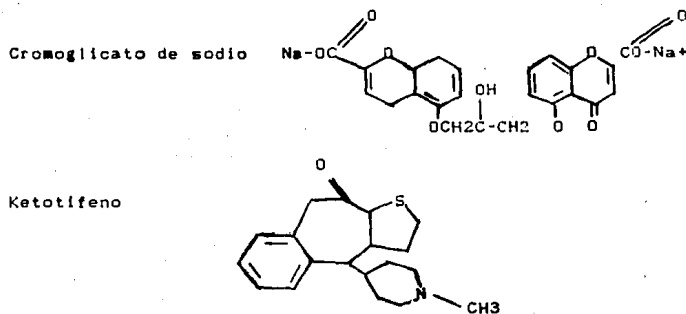
Existen fármacos que no son antihistamínicos propiamente, pero inhiben la liberación de histamina y otros mediadores en la alergia, sobre todo en el asma bronquial. Estos fármacos son de origen sintético, el cromoglicato de sodio es el primero que se utilizó desde 1967 y en México hasta 1977, su síntesis se dio por la necesidad de utilizar otros fármacos en el tratamiento del asma evitando los efectos colaterales de los antihistamínicos y de los corticoesteroides. Otros fármacos clasificados de esta forma son el Ketotifeno y el Neocromolín, éste último en estudio al igual que la Loxamida y el Traxanox que también se encuentra en estudio y no están disponibles comercialmente. El Ketotifeno surge por la necesidad de usar vías de administración diferentes a la inhalatoria que es la única que se utilizaba con el cromoglicato (14, 16, 28, 36, 53, 104, 113, 142).

6.2.1 QUINICA

El cromoglicato de sodio es un compuesto sintético altamente hidrosoluble, deriva de la cromona (benzopirona) con dos de estos sistemas anulares y dos grupos carboxílicos

polares en forma de sal disódica, es el 1,3-bis(2-carboxicromon-5-oxil)-2-hidroxiopropano. El Ketotifeno es un derivado del benzocicloheptatiófen, es el 4,9-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10H-benzo (4,5)ciclohepta-(1,2b)tiofen-10-ona. En la figura número 6 se muestran sus estructuras químicas (87, 104, 107, 142).

FIGURA No. 6 ESTRUCTURAS QUIMICAS DE ALGUNOS INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE HISTAMINA



6.2.2 ACCIONES FARMACOLOGICAS

Estos fármacos tienen una acción antialérgica por la inhibición de la liberación de los mediadores, son capaces de impedir broncoespasmo provocado por la inhalación del alérgeno o antígeno en el asma bronquial, aunque esto no sucede si ya se ha presentado la liberación de mediadores, tampoco se inhibe la broncoconstricción producida por acetilcolina. Aunque el Ketotifeno tiene cierta acción a la

broncoconstricción provocada por histamina, posee además acción bloqueante histaminica H1, pero los efectos antialérgicos observados no se atribuyen a esta acción (14, 21, 28, 50, 87, 107, 142, 153, 155).

6.2.3 FARMACOCINETICA

Ya se ha intentado la administración de cromoglicato por vía oral o intravenosa. Se absorbe muy poco por vía oral, no sufre biotransformación y es rápidamente eliminado. La pequeña porción de cromoglicato que se absorbe en tracto gastrointestinal va al pulmón, el administrado vía intravenosa y por inhalación se absorbe y llega a pulmón, siendo su eliminación proporcional. El cromoglicato tiene una vida media de cuatro horas, se une a proteínas plasmáticas en un 75%, su volumen de distribución es de 0.15 l/Kg, es decir se distribuye esencialmente en líquido extracelular en hígado y riñón, se excreta en orina y bilis. Por vía inhalatoria tiene una vida media de 60 minutos. El Ketotifeno se absorbe bien por todas las vías, se distribuye bien por todos los órganos y su biotransformación es por conjugación con ácido glucurónico se excreta junto con su metabolito por orina y bilis (18, 28, 50 83, 97, 104, 155).

6.2.4 USOS CLINICOS

Ambos fármacos se utilizan en el asma bronquial alérgica o extrínseca (hipersensibilidad tipo I) como profilaxis de los accesos si estos son frecuentes siendo efectivos en ataques asmáticos agudos. Se usan también en casos de rinitis alérgicas o en solución oftálmica en conjuntivitis alérgica. El Ketotifeno solo se usa en casos de rinitis alérgica (18, 21, 38, 72, 80, 87, 107, 132).

6.2.5 EFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales son raros, se han descrito erupciones maculo papulares y urticaria, se puede presentar broncoespasmo y se han presentado neumonitis por eosinófilos. El Ketotifeno puede provocar cefalea, sedación, somnolencia y sequedad de boca (10, 38, 87, 104).

6.2.6 TOXICIDAD

Tanto el cromoglicato como el Ketotifeno son poco tóxicos. El cromoglicato por inhalación puede provocar irritación local como ardor faríngeo, sequedad en la garganta o ligeros tos (10, 28, 87).

6.3 ANTAGONISTAS FISIOLÓGICOS DE LA HISTAMINA (ALFA ADRENERGICOS)

6.3.1 HISTORIA

Las aminas simpaticomiméticas o alfa adrenérgicos son uno de los grupos de fármacos más estudiados, pues ya desde 1695 se encontraron los efectos presores de extractos suprarrenales que en 1899 se denominó al principio activo epinefrina. Posteriormente al grupo de aminas sintéticas semejantes a la epinefrina se les denominó simpaticomiméticos por su acción en el nervio simpático. Paralelamente surgieron hipótesis donde se planteaba que estos fármacos ejercían sus efectos por la interacción con sustancias receptoras específicas. En 1948 se definen los receptores principales que se denominaron alfa y beta. Subsiguientemente se encontró que existen subgrupos de cada uno de los receptores, es decir alfa 1 y 2, beta 1 y 2; a la fecha se han sintetizado un gran número de fármacos que van desde los que tienen acción alfa y beta simultáneamente hasta los altamente específicos (92, 107 113).

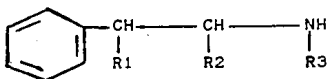
6.3.2 QUIMICA

Las aminas simpaticomiméticas también se les denomina catecolaminas por su origen químico, es decir, porque son aminas derivadas del catecol, un dihidrobenceno. De forma natural el cuerpo sintetiza catecolaminas en la médula suprarrenal. En este trabajo me refiero al fármaco prototipo de las catecolaminas, la adrenalina, porque sus propiedades farmacológicas son similares a las demás catecolaminas y es la más usada como tal en la terapia antihistaminica (92).

La adrenalina y otros derivados del catecol se consideran alcaloides que forman sales hidrosolubles con los ácidos, se oxidan fácilmente por lo que las preparaciones comerciales se acompañan de un reductor (55, 92).

La adrenalina es ópticamente activa por su carbono asimétrico siendo la L-adrenalina la más activa además de ser la que sintetiza el cuerpo y la que se usa en terapéutica (87, 92).

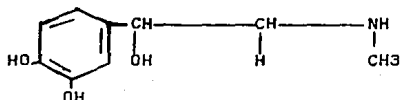
La betafeniletilamina puede considerarse como el compuesto original de las aminas simpaticomiméticas formada por un anillo de benceno y una cadena lateral de etilamina:



Donde R1, R2, y R3 son los diferentes grupos funcionales

que proveen el gran número de fármacos simpaticomiméticos, además de las posibles sustituciones en el anillo aromático (33, 92).

La estructura de la adrenalina es :



Los efectos de las sustituciones en la molécula de betafeniletilamina se utilizan para modificar la afinidad de los receptores alfa y beta, así como para influir en su capacidad intrínseca para activar a dichos receptores. (33,92,87).

6.3.3 ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Casi todas las acciones farmacológicas de las catecolaminas podrían clasificarse en general como acción excitatoria periférica en músculo liso de vasos sanguíneos de piel, mucosas, células glandulares como salivares y sudoríparas; acción inhibitoria periférica en músculo liso de la pared del intestino, en el árbol bronquial y vasos sanguíneos que irrigan el músculo esquelético; acción excitatoria cardíaca que aumenta la frecuencia cardíaca y la

fuerza de contracción, acciones metabólicas como glucogenólisis en hígado y músculo, así como liberación de ácidos grasos libres de tejido adiposo, acciones endocrinas como modulación de la secreción de insulina, renina y hormonas hipofisarias; acciones sobre sistema nervioso central como la estimulación respiratoria. Estos efectos se presentan por la participación del sistema nervioso simpático y su intervención fundamental en la regulación homeostática (25, 43, 46, 47, 109, 145).

La adrenalina es un potente estimulador de los receptores alfa y beta, por lo que sus efectos son complejos. Es uno de los fármacos vasopresores más potentes que se conocen, porque el tono del músculo liso vascular es regulado por los receptores adrenérgicos. Los receptores alfa aumentan la resistencia arterial, en tanto que los receptores beta promueven la relajación del músculo liso, a su administración la presión sanguínea sube proporcionalmente a la dosis, aumentando más la presión sistólica que la diastólica, por lo que se da un aumento de la presión del pulso. El aumento de la presión sanguínea es por la estimulación directa al miocardio que incrementa la fuerza de contracción ventricular y hay mayor frecuencia cardíaca y de manera muy importante vasoconstricción en muchos lechos vasculares como en piel, mucosas y riñón, junto con marcada constricción de las venas, estos efectos diferentes dependen del tipo de receptor adrenergico de músculo (36, 46, 47,

109).

Las catecolaminas también producen efectos en el ojo como midriasis; en las vías respiratorias broncodilatación y acción descongestiva; en el aparato digestivo se presenta relajación del músculo liso gastrointestinal; en el aparato genitourinario se produce tanto relajación como contracción dependiendo del tipo de receptor; en glándulas exócrinas se puede producir aumento en su secreción; tienen efectos metabólicos como aumento de la lipólisis o en la glucogenólisis en el hígado (46).

6.3.4 FARMACOCINETICA

Absorción. - La adrenalina no actúa cuando se administra por ingestión porque inhibe su absorción por la vasoconstricción que produce en la mucosa y por la inactivación de la catecol-o-metiltransferasa en hígado, además es rápidamente conjugada y oxidada. No se absorbe tampoco por vía sublingual, por vía subcutánea tiene acción lenta y débil por la vasoconstricción local, por vía intramuscular la absorción es más rápida y activa, por vía inhalatoria es útil por su acción local aunque puede absorberse y provocar efectos sistémicos (64, 92).

Distribución .- Después de su administración las catecolaminas y en especial la adrenalina desaparecen rápidamente de la circulación, tienen una vida media muy

corta, pasan a todos los tejidos, especialmente al corazón, hígado, riñón y bazo; pequeñas cantidades pueden cruzar barrera hematoencefálica. La rápida desaparición de la circulación se debe en parte a la captación o recaptación en las vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas simpáticas (64, 92).

Biotransformación.- La principal inactivación de las catecolaminas es una metilación en el hidroxilo fenólico por la catecol-o-metiltransferasa de las células extraneuronales, principalmente en hígado con formación de metanefrina en el caso de la adrenalina. Por la monoaminooxidasa este metabolito se transforma en ácido vainillilmandélico y en metoxihidroxifenilglicol, esto sucede en un 70% de la dosis administrada. También se presenta una desaminación oxidativa por la monoaminooxidasa en el 20% de la dosis administrada. Ocurre conjugación a la metanefrina con ácido sulfúrico y ácido glucurónico, oxidación con intervención de la catecol oxidasa aunque este proceso es poco importante (45).

Excreción.- Las catecolaminas y sus metabolitos se excretan fundamentalmente por riñón, muy pequeñas cantidades se excretan en las heces, como ya se mencionó la oxidación es muy rápida lo cual favorece su excreción (92).

6.3.5 USOS CLINICOS

Las catecolaminas alfa receptoras se usan en una variedad de aplicaciones terapéuticas, por las diversas funciones vitales que estan reguladas por el sistema nervioso autónomo. En este trabajo la importancia de estos fármacos se relaciona con las patologías donde hay liberación de histamina como en algunos problemas respiratorios, se usa en la descongestión de mucosas en la fiebre del heno, rinitis alérgica, sinusitis, edema angioneurótico y shock anafiláctico. La adrenalina es el fármaco de elección para diversos síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, pues una inyección incluso subcutánea alivia rápidamente el prurito, urticaria, hinchazón de labios, párpados y lengua; puede salvar la vida cuando el edema de la glotis amenaza con asfixia. Otros usos que no involucran el objetivo del trabajo son la aplicación de los efectos vasculares en el control de hemorragias, en hipotensión, en shock hipovolémico, cardiogénico o shock séptico. Se pueden usar como anestésicos locales y tienen usos oftálmicos (36, 83, 109, 113).

6.3.6 EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD.

La adrenalina puede causar miedo, ansiedad, tensión, inquietud, dolor de cabeza pulsátil, temblor, debilidad, mareos, palidez, dificultades respiratorias, y palpitaciones; como efectos tóxicos puede presentarse hemorragia cerebral y arritmias cardíacas; la intoxicación del sistema nervioso central es rara, en concentraciones muy altas se puede inducir paranoia. El aumento del trabajo cardíaco puede precipitar una angina grave y un infarto al miocardio. Todos los efectos adversos de las catecolaminas así como de otros fármacos son extensiones de sus efectos o acciones farmacológicas (109).

6.4 DEPRESORES DE LA RESPUESTA INMUNE (CORTICOESTEROIDES)

En esta revisión solo se describen los glucocorticoides por ser los que tienen actividad antiinflamatoria. Se denominan también esteroides adrenocorticales o adreocorticosteroides (56).

No se sabía que los corticoesteroides participaban directamente en alteraciones fisiológicas; los primeros estudios desde mediados del siglo pasado describían la participación de las glándulas suprarrenales en algunas patologías como lo que ahora se conoce como síndrome de Addison. Por 1930 se describió la participación de las glándulas adrenales en el metabolismo orgánico (carbohidratos y el inorgánico (sodio), para 1940 es entonces cuando se describen dos tipos de sustancias diferentes con actividades que se denominaron glucocorticoides por la participación en el metabolismo de carbohidratos; y la otra mineralocorticoides por su participación en el metabolismo mineral como en el sodio. En 1932 Cushing describe la enfermedad que ahora lleva su nombre y desde aquí se ve la relación estrecha entre la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la glándula adrenal. En 1942 ya se habían aislado, cristalizado y caracterizado 26 esteroides de la corteza suprarrenal donde algunos eran biológicamente activos.

También en 1942 Hench y Kendal descubren los efectos antiinflamatorios de la cortisona en pacientes con artritis reumatoide, lo que abre un amplio campo a la investigación de mas sustancias sintéticas para uso terapéutico. En 1951 se logra sintetizar la cortisona a partir del ácido desoxicólico. Desde 1959 se introdujeron casi todos los análogos sintéticos del cortisol que se usan actualmente (72, 93, 102, 113).

5.4.1 QUIMICA

Los principios activos aislados de corteza suprarrenal derivan del ciclopentanoperhidrofenantreno, actualmente estos principios activos se obtienen por síntesis. Aquí se tratan solo los esteroides de acción antiinflamatoria. En la corteza suprarrenal se pueden aislar la corticosterona, cortisona, e hidrocorticosterona siendo este último el que se secreta principalmente; todos ellos se pueden producir por síntesis. La cortisona e hidrocortisona poseen oxígeno en C 17 por lo que se denominan 17-hidroxicorticosteroides, poseen también un doble enlace entre los carbonos 4 y 5 la síntesis de nuevos fármacos con cambios estructurales se ha dado en base a los compuestos que se encuentran en la corteza suprarrenal para modificar su acción. En la cortisona e hidrocortisona se pueden hacer cuatro modificaciones sintéticas como deshidrogenación introduciendo un doble enlace entre C1 y C2 produciendo la

prednisona y prednisolona. La metilación en C6 ó C16 origina la metprednisona o la metil prednisolona. La fluoración en C6 ó C9 producen la triamcinolona, la dexametasona, la betametasona y otros fármacos menos comunes; la doble fluoración en C8 y C9 es otro proceso sintético que origina la flucinolona, flumetazona, el clobetazol y otros. Otras vías sintéticas por introducción de un anillo heterocíclico en C2 y C3 han permitido la obtención del corticoesteroide más potente conocido actualmente. Se tienen otras alternativas sintéticas en la producción de corticoesteroides como el uso de microorganismos para ahorrar pasos sintéticos, utilizar ácido cólico como materia prima y el uso de sapogeninas esteroides. La biosíntesis de corticoesteroides en la corteza adrenal se da a partir del colesterol que se transforma en pregnenolona, de allí a progesterona y finalmente corticosterona, hidrocortisona y cortisona. La actividad glucocorticoide depende de la presencia de oxígeno en posición 11 y se ve reforzada por el oxígeno en posición 17, además contribuyen los grupos funcionales 3-ceto, 4-5eno, y 20-ceto (36, 76).

4.4.2 ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Los corticoesteroides, dependiendo de la dosis se puede hablar de acción fisiológica o farmacológica, además dependiendo del ambiente y las actividades del organismo.

Los corticoesteroides influyen en el metabolismo de carbohidratos con un efecto anabólico, en las proteínas acelera su catabolismo, se disminuye la utilización de aminoácidos para la síntesis proteica, en los lípidos se origina una redistribución de grasas en regiones sensibles por aumento en la lipólisis y depósito por lipogénesis en otras áreas específicas. Confieren al organismo la capacidad de resistir estímulos nocivos y cambios ambientales, participan importantemente en la homeostasis (72, 87, 102, 109).

Las acciones reguladoras de los corticoesteroides dependen de otras hormonas como aminas simpaticomiméticas, ejercen también importantes acciones sobre los diferentes elementos del sistema circulatorio, incluyendo capilares, arteriolas y miocardio; pueden provocar hipertensión arterial y aun lesiones arteriales generalizadas, debido a la interacción corticoesteroide-adrenalina-noradrenalina, pueden originar adelgazamiento de la piel con aparición de estrias por lo que los capilares se hacen visibles apareciendo equimosis por fragilidad capilar. Actúan también en el mantenimiento de la función normal del músculo esquelético, pueden provocar pérdida de calcio de los huesos originando una osteoporosis (87, 102).

Los corticoesteroides afectan el sistema nervioso, tanto

de manera directa como indirecta, pueden producir euforia, excitación, insomnio, o incluso llegar a estados de psicosis pero estos efectos aun no estan bien definidos,. Tienden a aumentar el contenido de hemoglobina y glóbulos rojos de la sangre. pueden retardar la eritrofagocitosis inducen un incremento de polimorfonucleares en sangre por un aumento de la velocidad de ingreso a la circulación desde médula ósea y disminución en la velocidad de remoción de la sangre, aunque también se presenta una disminución del número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos circulantes, en general puede haber inmunosupresión humoral y celular originada por la disminución y lisis de linfocitos B y especialmente de linfocitos T. pueden producir un aumento de nivel de plaquetas sanguíneas (42, 87,).

Los efectos farmacológicos de interes en el presente trabajo son sus propiedades antiinflamatorias, pueden prevenir el desarrollo local de calor, rubicundez, tumefacción e hipersensibilidad, inhiben el edema, el deposito de fibrina la dilatación capilar, la migración de leucocitos y la actividad fagocitica así como la producción de fibroblastos, depósito de colageno y después la cicatrización. Inhiben la división celular o síntesis de ácido ribonucleico (DNA) en timocitos, en hígado, en mucosa gástrica, en cerebro, en pulmón y epidermis. Aumentan la secreción gástrica sobre todo de ácido clorhídrico y en menor cantidad de pepsina por efecto vagal (87).

Los corticoesteroides inhiben o suprimen la secreción de hormona adrenocorticotrópica o corticotropina de la adenohipófisis, son capaces también de ejercer una acción androgénica, es decir, provocan virilización en la mujer, con la aparición de hirsutismo, acné y amenorrea, debido a la transformación metabólica en 17-cetosteroides (87).

5.4.3 FARMACOCINETICA

Absorción.- Los corticoesteroides se absorben perfectamente por todas las vías, por vía oral la absorción es rápida y completa igual que por vía intramuscular, dependiendo de la presentación, es decir, si son solubles en solución acuosa como ésteres, o solubles como las sales sódicas, será la duración del fármaco en circulación. También se absorben por piel en su aplicación tópica, se pueden absorber también en espacios sinoviales y saco conjuntival (36).

Distribución.- Los corticoesteroides cuando pasan a sangre circulan combinándose con albúmina y globulinas como la transcortina, que es una globulina alfa 2; cuando esta globulina se satura la unión es con albúmina, esta combinación proteica es inactiva y sirve de depósito (55

Biotransformación. - Algunos corticoesteroides pueden ser transformados por la 11-deshidrogenasa o sufrir reducciones en algunos de sus dobles enlaces por acción de las hidrogenasas, formándose tetrahidroderivados correspondientes. Todos los corticoesteroides tienen un doble enlace en posición 4,5 y un grupo cetona en C3, la reducción 4,5 puede ocurrir en sitios hepáticos dando una sustancia inactiva; la reducción del C3 cetónico a 3 hidroxilo se da únicamente en hígado, puede haber oxidación por una desmolasa en C17 que desprende la cadena lateral reemplazándose por un oxígeno cetónico originando los 17 cetosteroides. Los corticoesteroides que poseen un hidroxilo en C3 se conjugan con ácido glucurónico y en menor proporción con ácido sulfúrico, dando lugar a los glucurónicos y ésteres sulfúricos. La biotransformación anterior se lleva a cabo fundamentalmente en hígado aunque también ocurre en riñón (55).

Excreción .- Los corticoesteroides y sus metabolitos se excretan por riñón en su mayor parte conjugados, por filtración glomerular y la porción liposoluble por filtración glomerular y reabsorción tubular. Algunos se eliminan un poco en bilis y se reabsorben en intestino gracias a la recirculación enterohepática. Esta excreción biliar y fecal no es de importancia cuantitativa. La eliminación en general se da después de 72 horas (55).

6.4.4 USOS CLINICOS

Se describen únicamente los usos clínicos en base a su actividad antiinflamatoria (68).

Los corticosteroides se usan en artritis reumatoide tomando como criterio evolución progresiva tendiente a invalidez aun cuando se hayan usado otras alternativas terapéuticas como reposo, fisioterapia, antiinflamatorios no esteroideos, compuestos de oro. En estos casos se debe considerar que el uso del corticoesteroide no erradicará la enfermedad sino que solo disminuirá su sintomatología y tendrá por ende que ser utilizado por tiempos muy prolongados. Se usan en osteoartritis inyectándolos intraarticularmente. En carditis reumática para reducir la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, arritmia y pericarditis. Se usan también en enfermedades renales, en algunos síndromes nefróticos como el lupus eritematoso sistémico. En enfermedades del colágeno, en polimiositis, poliartritis nodosa y granulomatosa, en enteritis temporal de células gigantes (68, 107).

Los corticosteroides se usan en enfermedades alérgicas incluyendo las de duración limitada, como la fiebre del

heno, rinitis alérgica, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis por contacto, reacciones a fármacos, picaduras de insectos y edema angioneurótico. En el asma bronquial solo se usan si no se puede controlar el estado asmático con otros medios, es decir si es un caso crónico severo o hay una enfermedad obstructiva crónica. En enfermedades oculares por administración local, algunos autores han descrito cerca de 30 alteraciones donde pueden aplicarse, aunque se debe tener cuidado porque en algunas infecciones bacterianas o fúngicas se puede enmascarar su producción. Las enfermedades de la piel también abarcan un gran número de padecimientos donde pueden ser usados como en el eccema, dermatitis exfoliativa, dermatitis alérgica, psoriasis, pénfigo, dermatitis de contacto, hemorroides, prurito vulvar y anal. En algunas enfermedades del tracto gastrítico intestinal como el espuere celiaco en colitis ulcerosa crónica aunque durante su uso puede ser difícil detectar signos y síntomas de perforaciones intestinales y peritonitis. En el tratamiento de enfermedades hepáticas hay controversias, solo tienen aceptación en hepatitis crónica activa (21, 36, 109).

Se usan en el tratamiento del shock anafiláctico, pero como primera elección se tienen los alfa adrenérgicos. Se han usado en otras enfermedades como sarcoidosis, trombocitopenia y en algunas anemias hemolíticas (141).

6.4.5 TOXICIDAD

Aquí se tratan manifestaciones tóxicas pero igualmente pueden ser consideradas efectos colaterales y ambos son una extensión de las acciones farmacológicas. Los corticosteroides son capaces de llevar a grandes trastornos, los principales corresponden a hiperadrenocorticalismo o hipercorticism que se originan por dosis elevadas durante periodos continuados. Puede haber trastornos de hipoadrenocorticalismo o hipocorticism originados por suspensión rápida en su administración.

El hipercorticism origina el síndrome de Cushing iatrogénico. Como algunos corticosteroides tienen cierta actividad mineralocorticoide, producen retención de sodio y agua provocando edema, al mismo tiempo se produce pérdida de potasio pudiendo llegar a hipokalemia que origina debilidad y fatiga muscular. Pueden producir algunas veces hiperglucemia y glucosuria, aumento de peso, obesidad por alteración en el metabolismo lipídico.

Se pueden presentar trastornos gastrointestinales como aumento de apetito, anorexia y dolor gástrico, alteraciones cardiovasculares como elevación de la presión arterial, puede haber manifestaciones nerviosas como euforia, insomnio, excitación, inquietud, incluso esquizofrenia o psicosis maníaco-depresivas.

Puede haber trastornos endócrinos por efectos androgénicos o por inhibición de la secreción de corticotropina que atrofia la corteza suprarrenal, pueden provocar osteoporosis, hipotensión sanguínea, trastornos oculares como cataratas y aumento en la presión intraocular (33, 36, 55, 109).

7. MECANISMOS CELULARES DE FARMACOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA ANTIHISTAMINICA

7.1 MECANISMO DE ACCION CELULAR DE ANTAGONISTAS H1

Se supone que los receptores para la histamina son un componente de superficie celular. Todavía no se han caracterizado y sus propiedades estructurales no se conocen totalmente, solo se tienen estudios farmacológicos sobre relaciones estructurales y actividad de agonista y antagonista histaminérgicos, tampoco es clara la interacción de la histamina con sus receptores para provocar las respuestas celulares apropiadas (26, 42, 54, 89, 116, 126).

Los antagonistas de receptores H1 bloquean las acciones de la histamina por antagonismo reversible selectivo competitivo del receptor H1; no influyen en la formación y liberación de histamina ni hay activación química o física y no provocan una acción intrínseca por sí mismos a nivel de receptor. Tienen una potencia insignificante sobre el receptor H2, por lo tanto la capacidad de estos agentes para bloquear una acción histaminica depende no solo de la concentración del agonista y del antagonista sino también

del grado en el cual la acción es mediada por los receptores H1 y del número de receptores ocupados (15, 18, 26, 34, 45, 67, 107, 119).

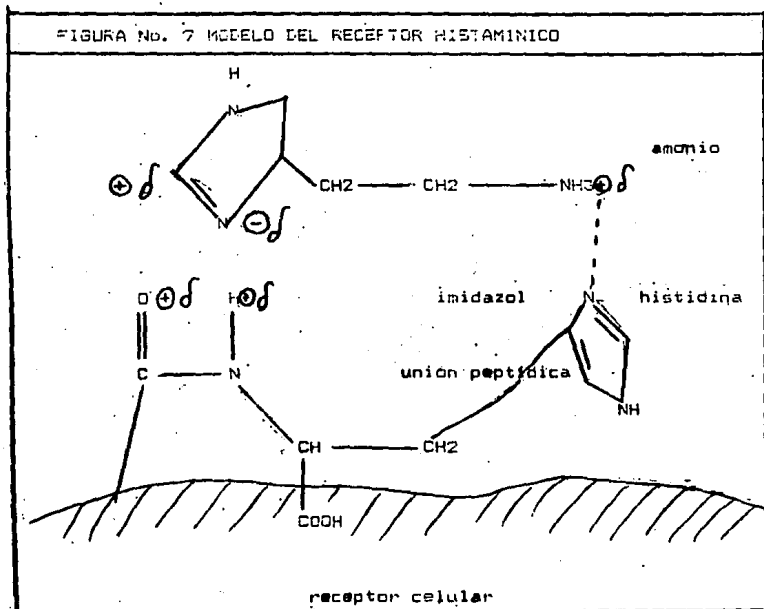
Los antagonistas de receptores H2 igualmente bloquean la acción de la histamina por antagonismo reversible selectivo competitivo del receptor H2 y las interacciones así como la capacidad de bloqueo al receptor son semejantes a los antagonistas de receptores H1. (15, 34, 117).

Se cree que la cadena lateral de los antihistaminicos por ser semejante químicamente a la cadena lateral etilamina de la histamina sea la porción de la molécula de los antihistaminicos que entra en competición por los receptores de la histamina (26, 67, 116).

Rocha y Silva desde 1961 intentaron proponer modelos de interacción antagonista-receptor, y no fue sino hasta 1969 cuando propusieron un modelo del receptor histamínico H1 considerando que la histamina a pH fisiológico forma un derivado de amonio cuaternario ionizado en su cadena lateral; que sustancias semejantes a la histamina como la histidina, con su núcleo imidazol en el nitrógeno de este anillo posee una carga parcial negativa; que la acción de la histamina puede ser inhibida por dicho aminoácido, con ello se puede proponer: que el receptor histamínico posee un residuo proteico de histidina cuyo nitrógeno forma un enlace electrovalente ion dipolo con el catión amonio que forma la histamina; que en la unión peptídica presente en el receptor, se producen dos enlaces dipolares a nivel del

hidrógeno amínico y del grupo carbonilo con el nitrógeno del núcleo imidazol de la histamina y del carbono adyacente al mismo respectivamente, todos estos elementos con cargas parciales opuestas (9, 54, 87, 116).

En la figura número 7 se muestra un esquema del modelo propuesto para el receptor histamínico (87)



El Nitrógeno (N) de la histidina forma un enlace con el ión amonio de la histamina, el N del enlace peptídico forma

un enlace dipolar con el N del anillo imidazólico de la histamina y el oxígeno del carbonilo forma otro enlace dipolar con el C adyacente al N imidazólico de la histamina.

7.2 MECANISMO DE ACCION CELULAR DE LOS INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE HISTAMINA

La acción del cromoglicato no actúa solo cuando la liberación de histamina se presenta vía IgE, sino cuando es liberada por otros mecanismos, aunque también inhiben la desgranulación de los basófilos como consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo vía IgE en los procesos alérgicos evitando además de la acción de la histamina la de los leucotrienos. No se tiene un mecanismo bien establecido y totalmente aceptado, algunos autores mencionan que el Cromoglicato es un estabilizador de la membrana del basófilo, otros sin embargo sugieren que su acción se da debido a que hay un bloqueo de la entrada de calcio. Otros trabajos presentan evidencias que el Cromoglicato actúa en la liberación de mediadores por regular la fosforilación de proteínas necesarias para la liberación y específicas de basófilos. Se han detectado tres proteínas de este tipo que pueden fosforilarse rápidamente por acción de Cromoglicato en una reacción dependiente de calcio. Esta fosforilación puede inducir excitosis y provocar la secreción. A su vez la fosforilación está regulada por la movilización de calcio. Se ha sugerido también que el cromoglicato puede facilitar

la entrada de calcio hacia el monocito y en este proceso es llevada a cabo la fosforilación de la proteína que promueve que el calcio sea secuestrado o complejoado, lo anterior se ha demostrado también en músculo y plaquetas. (10, 28, 104, 142, 153).

Por otra parte se ha supuesto que el AMPc es aumentado por acción de los inhibidores de la liberación de histamina por inhibición de la enzima fosfoesterasa que metaboliza el AMPc al aumentar el nucleótido inhibe la entrada de iones calcio por reducción en la permeabilidad de la membrana y en consecuencia no hay contracción en microfibrillas evitándose así la desgranulación. Otro mecanismo que contribuye a disminuir los efectos provocados por la histamina y otros mediadores es la inhibición del incremento de neutrófilos por inhibición en su actividad quimiotáctica después de la exposición del antígeno en pacientes asmáticos. Es importante resaltar que al no haber movimiento de iones calcio no se activa tampoco la cicloesterasa, ni la glicólisis, ni la activación de microtúbulos, ni exocitosis del gránulo, ni liberación de mediadores (14, 18, 28, 72, 87, 104, 107, 155, 156).

7.3 MECANISMO DE ACCION CELULAR DE ANTAGONISTAS FISIOLÓGICOS DE LA HISTAMINA

Al igual que el mecanismo de acción de muchos fármacos, el de los antagonistas fisiológicos de la histamina como la

adrenalina no se conocen bien. Las catecolaminas actúan directamente sobre las células efectoras simpáticas, uniéndose a receptores situados en las membranas plasmáticas celulares. En algunos tipos celulares es posible que inhiban la actividad de la adenilato ciclasa, lo que origina una disminución de la concentración de AMPc. En otras células como las del músculo liso vascular el mecanismo parece ser por utilización del calcio como mediador de los efectos, en estos mecanismos el receptor involucrado es el alfa. Los receptores beta activan la adenilato ciclasa incrementando el AMPc a partir del ATP y en el hígado, por ejemplo se activa la fosfolipasa de glucógeno. En miocardio se incrementa el paso del calcio a través de la membrana celular y su complejación en el interior de la célula, en estos músculos la membrana se hiperpolariza y los potenciales de acción desaparecen o son menos frecuentes. Se cree que en algunos casos puede haber hiperpolarización de la membrana como consecuencia del aumento de la permeabilidad al potasio y al cloro. La inhibición del tono del músculo liso también puede estar mediada por la inhibición de la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas (87,92).

Se han propuesto modelos para los receptores alfa considerando que a pH fisiológico las catecolaminas forman un catión derivado de amonio; que se forma un par iónico con el fosfato de ATP en el receptor formándose así el enlace iónico o electrovalente que produce los efectos alfa (87,

92).

En el caso de los receptores beta las catecolaminas pueden formar quelatos con los metales; como la catecol-o-metiltransferasa tiene al magnesio como componente esencial la catecolamina al unirse al receptor forma un quelato con el magnesio que existe a ese nivel inactivando así a la enzima (87).

La acción potente de los efectos alfa es porque la catecolamina se une con el grupo OH alcoholico y por su anillo bencénico con una area plana del receptor por un enlace Van Der Waals (92).

La unión fármaco receptor en el caso de los antagonistas fisiológicos de la histamina es una combinación antagonista no competitiva reversible (87, 92).

7.4. MECANISMO DE ACCION CELULAR DE DEFRESORES DE LA RESPUESTA INMUNE. CORTICOESTEROIDES.

El mecanismo de acción de los corticoesteroides no se conoce mucho, en algunos casos se sabe donde actúan y las

repercusiones que tienen pero no se sabe la forma en que lo hacen. (24, 141, 151).

El desarrollo de los conceptos de los mecanismos de acción se empezó a dar desde la aparición de éstos en las investigaciones de sus propiedades antiinflamatorias al tratar de relacionar tanto sus efectos terapéuticos como sus efectos adversos y poderlos utilizar de manera más eficiente causando más beneficio al paciente que problemas al usuarios (21, 24, 141, 151).

A través del tiempo se fueron localizando los efectos específicos que traían consigo la administración de corticoesteroides; poco a poco se han hecho trabajos más finos y ahora podemos ver la repercusión que tiene la inhibición o inducción de alguno de los mecanismos inmunes o de metabolismo celular debido a la complejidad del sistema inmune; por ello aunque el sitio de acción se presenta por ejemplo en la producción de linfocinas finalmente se observan varios efectos a consecuencia de este solo mecanismo (21, 24, 141, 151).

La teoría más reconocida de mecanismo de acción de los corticoesteroides es que inducen la formación de un grupo de proteínas que se les ha llamado lipocortinas, estas inhiben la actividad de la fosfolipasa A2 y como consecuencia disminuye la producción de mediadores de la inflamación

producto del ácido araquidónico como los de la vía de lipooxigenasa y ciclooxigenasa. Las lipocortinas son proteínas asociadas al citoesqueleto de la membrana celular y sirven de sustrato a la fosforilación por la tirosina cinasa; están presentes en muy altas concentraciones en algunos tipos celulares (24, 65, 95, 99, 107, 114, 146).

Se han identificado otro tipo de proteínas que pertenecen a la familia de las lipocortinas pero que son muy semejantes, tal es el caso de la vasocortina que igualmente es inducida por la administración de corticosteroides. La vasocortina tiene otras funciones como es la regulación de la permeabilidad vascular, inhibe la formación de coágulo, aunque puede ser reactivada por la liberación de histamina y 5-hidroxitriptamina; se ha propuesto también que la lipocortina intervenga en la liberación y/o actividad de estos mediadores (24, 99, 114, 141).

Aun a nivel de inducción de proteínas los corticosteroides no solo activan un mecanismo sino que los efectos antiinflamatorios depende no solo de la síntesis de proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2 sino que también de la producción de otro tipo de proteínas reguladoras (21, 24, 95, 99, 114, 117, 128).

La inducción de la formación de proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, así como de otras proteínas se presenta

porque los corticosteroides cruzan la membrana celular debido a su liposolubilidad, reaccionan con proteínas receptoras en el citoplasma de las células sensibles formando un complejo esteroide-receptor que se traslada al núcleo donde se une a la cromatina presentándose la transcripción del ácido ribonucleico (RNA) y después la síntesis de proteínas específicas (21, 24, 61, 65, 95, 99, 114, 122).

Otro mecanismo de acción de los corticosteroides es la inhibición de la formación de IL-1 que es un importante mediador de la inflamación y participa en la degradación del tejido (24).

La IL-1 activa la fosfolipasa A2 y la formación de PGE2 en varios tipos celulares actúa en células endoteliales para incrementar la formación de prostaciclina y aumenta la migración de leucocitos; en basófilos aumenta la liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación presenta efectos catabólicos en basófilos y células sinoviales incrementando la liberación de colagenasa; en condrocitos libera una metaloproteínasa neutra que degrada el proteoglican y el cartilago; en hueso produce desmineralización, todos estos efectos participan en el daño producido en algunas patologías donde hay destrucción de tejido asociado a inflamación crónica (24, 61, 65, 99, 114,

128).

Se ha demostrado que los corticoesteroides inhiben la liberación de IL-1 de macrófagos y por ello las acciones de la IL-1 ya descritas se ven bloqueadas por lo que la administración de corticoesteroides tiene una gran importancia inmunofarmacológica (72).

El fenómeno se ha empezado a analizar a nivel molecular y se ha propuesto que los corticoesteroides inhiben la transcripción del gene de IL-1 y disminuyen la estabilidad del RNAm de IL-1 (24, 72, 146).

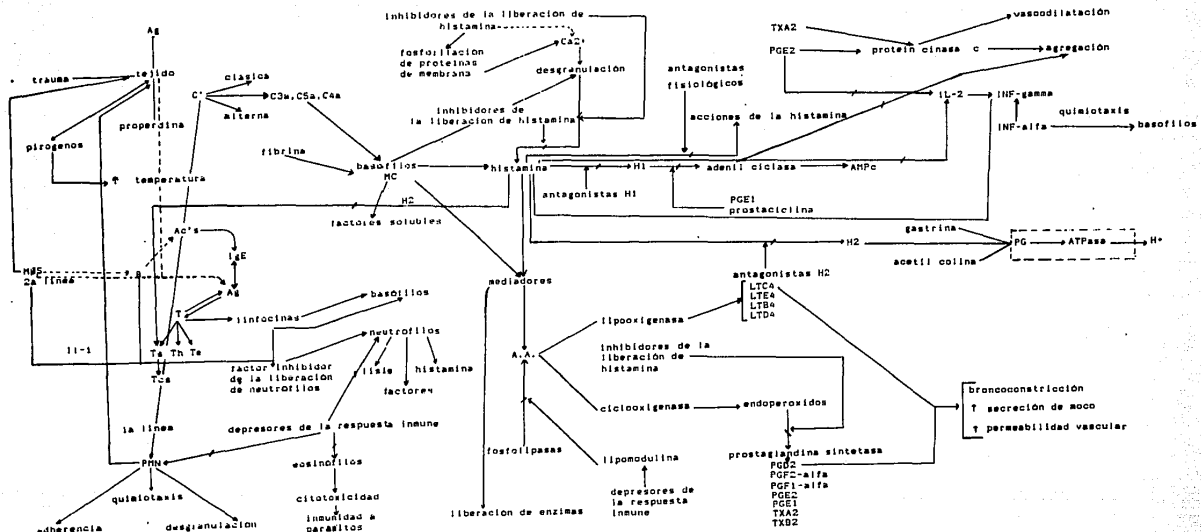
La alteración de la transcripción es debida a la unión específica del corticoesteroide al receptor. La alteración de la estabilidad del RNAm se cree que es debida a que los corticoesteroides estimulan la síntesis de una proteína en el contexto de las histonas del RNAm que alteran la estabilidad, ótras sustancias que tal vez actúen en este punto son la promielocortina, la procolágena tipo 1, la colagenasa o la IL-3 (24).

La inhibición de la IL-1 es relevante no solo por sus efectos antiinflamatorios sino también por los inmunosupresores, los corticoesteroides también inhiben la formación de IL-2 y de IL-3, la producción de factor estimulador de colonias, de granulocitos, macrófagos y de

otras linfocinas producidas por linfocitos Th. también inhiben la expresión de antígenos clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CMH) en macrófagos. Producen un efecto eosinopénico, son potentes antineurofílicos, inhiben la adherencia de polimorfonucleares a células endoteliales, por lo que se impide su migración, además bloquean la quimiotaxis y desgranulación de polimorfonucleares, inhiben el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en el área afectada. Inhiben la formación de activador de plasminógeno por los neutrófilos (66).

A continuación se presenta el "Diagrama de los diferentes mecanismos celulares de los fármacos utilizados para la terapia antihistamínica", éste se elaboró con la intención de resumir e integrar en un esquema general toda la información revisada y analizada en el presente trabajo para facilitar su comprensión.

DIAGRAMA DE LOS DIFERENTES MECANISMOS CELULARES DE LOS FARMACOS UTILIZADOS PARA LA TERAPIA ANTIHISTAMINICA



7.5 DIAGRAMA DE LOS MECANISMOS CELULARES DE LOS FARMACOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA ANTIHISTAMINICA.

El diagrama anterior muestra las acciones y los efectos que son bloqueados por los diferentes grupos de fármacos utilizados en la terapia antihistamínica, integrando los diferentes fenómenos fisiológicos donde están implicados.

Iniciando en la parte superior izquierda del cuadro, se encuentra representado un grupo de elementos inmunológicos que en el individuo normal responden a distintos estímulos que provocan un trauma o lesión pudiendo o no implicar la participación de antígenos. Una vez que el tejido ha sido modificado, se presenta por un lado activación del sistema de complemento por cualquiera de sus vías o por ambas, la clásica o la alterna, dependiendo si la activación se da por estimulación debida a anticuerpos o a properdina. El complemento activado libera algunas fracciones y complejos con actividad quimiotáctica como C3a, C5a, C4a, C5a7 que actúan directamente en diferentes células como pueden ser mastocitos o basófilos, eosinófilos, neutrófilos, etc. que se pueden sufrir desgranulación liberando histamina y otros mediadores.

Hasta aquí podría ver que al presentarse el estímulo, desencadenar la respuesta hay la participación de los monofonucleótidos como primer paso de defensa

adheriéndose al tejido dañado y asimismo induciendo quimiotaxis; los macrófagos son la segunda línea de defensa que también se acumulan en el sitio dañado liberando factores como interleucinas que interactúan con otras células, así tenemos los linfocitos T efectoras, y basófilos, también se muestra la interacción de macrófagos con linfocitos B en la presentación del antígeno para la producción de anticuerpos y si el antígeno es timodependiente tendríamos la participación de las células T. Las subpoblaciones que participan en la regulación inmunológica y por su producción de linfocinas activan a otras células.

Podemos ver la participación de los inhibidores de la liberación de histamina por inhibición de la desgranulación y en el caso del cromoglicato de sodio la inhibición es menor ya que también por la fosforilación de las proteínas de membrana se libera calcio que estimula la desgranulación.

Por otra parte podemos ver que los corticosteroides provocan inhibición directa de neutrófilos, eosinófilos polimorfonucleares.

El metabolismo de mediadores como los derivados de ácido araquidónico por cualquiera de sus dos vías libera el ácido que produce leucotrienos o ciclooxigenasa con productos las prostaglandinas y tromboxanos que son sustancias que también participan en el fenómeno anafiláctico, en este punto se tiene la participación de corticosteroides que reducen la producción de un grupo de proteínas que incluyen las

fosfolipasas impidiendo de esa manera su actividad sobre el ácido araquidónico. Asimismo el neocromolín bloquea las vías metabólicas del ácido araquidónico, impide directamente la acción de la lipooxigenasa y además los endoperóxidos de la vía de la ciclooxigenasa que permite que la prostaglandina sintetasa actúe y se formen las prostaglandinas.

La histamina por unión a receptores H1 produce los efectos clásicos como vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, etc. siendo inhibidos estos por los antagonistas H1.

La histamina por unión a receptores H2 junto con la gastrina y acetilcolina estimulan las células parietales en donde por acción de prostaglandinas y ATPasas inducen la producción de ácido gástrico. Estos efectos son bloqueados por los antagonistas H2.

Los efectos fisiológicos provocados por la histamina pueden ser bloqueados directamente por los antagonistas fisiológicos como la adrenalina.

De lo anterior podemos observar que al administrar corticoesteroides por su efecto bloqueador directo en polimorfonucleares, neutrófilos, eosinófilos, se tendrá una disminución de la acción de cada una de estas células, en el caso de los polimorfonucleares se verá disminuida la adherencia al tejido dañado, disminuirá la liberación de pirógenos endógenos, la quimiotaxis y su desgranulación, en esa forma aunque el complemento se haya activado lo

estimulación del polimórfonuclear se verá disminuida.

Por acción de corticoesteroides en el metabolismo del ácido araquidónico no se presentaran los efectos de cada uno de los mediadores que este produce.

Los inhibidores de la liberación de histamina bloquean la desgranulación evitando la presencia de histamina y sus correspondientes efectos tanto en el sistema inmune como sus propiedades de sustancia farmacológicamente activa.

Al no haber histamina, la producción de interferon gamma será normal, pues no habrá inhibición de la producción de IL-2 necesaria para su producción. No habrá suficiente adenilato ciclasa ni AMPc. permitiendo la agregación plaquetaria de manera normal.

7. CONCLUSIONES

Por lo anteriormente expuesto podemos concluir que dentro de las alternativas farmacológicas en la terapia antihistamínica se tienen cuatro grandes grupos de fármacos de acuerdo a su mecanismo de acción, es decir: Antagonistas competitivos de receptores H1 y H2, Inhibidores de la liberación de histamina, Antagonistas fisiológicos y Depresores de la respuesta inmune.

Podemos decir que los antagonistas competitivos de receptores H1 y H2 bloquean las acciones de la histamina por antagonismo reversible selectivo competitivo del receptor, lo que hace que sean adecuados en padecimientos donde la liberación de histamina y el daño originado por esta no es muy grave, y no pone en riesgo la vida. Logrando así bloquear la acción histamínica como es el caso de problemas leves de hipersensibilidad y en el caso de antagonistas H2 problemas de hipersecreción de ácido clorhídrico.

Para los inhibidores de la histamina aun no se tienen mecanismos precisos, se sabe que actúan estabilizando la membrana celular de los mastocitos o basófilos, principales

crónicas donde sabemos que se presenta una alta concentración de histamina cuando se manifiestan las crisis de la enfermedad, como en el caso de el asma.

Para los antagonistas fisiológicos de la histamina el mecanismo de acción tampoco se conoce totalmente, aunque se sabe que actúan directamente sobre las células efectoras simpáticas en una combinación antagonista no competitiva reversible. Se pueden usar en casos graves donde la liberación de histamina es muy alta y pone en riesgo inmediato la vida del paciente, como en los casos extremos de hipersensibilidad, en el shock anafiláctico que puede ser fácilmente controlado por la acción contraria del fármaco a el efecto de la elevada concentración circulante de histamina.

Para los depresores de la respuesta inmune, los corticoesteroides, aún faltan mecanismos por dilucidar, aunque otros se conocen bien. Los mecanismos que son aplicables a las patologías donde es liberada la histamina son principalmente, la inducción de proteínas que inhiben la fosfolipasa A2, lo que evita la desestabilización de la membrana de las células liberadoras de histamina; junto con ello se inhibe el metabolismo del ácido araquidónico que produce otros mediadores importantes antes no conocidos, que de manera principal participan con la histamina en casi todas las patologías que se creían provocadas solamente por

la histamina. Podemos concluir entonces, que existen otras sustancias como los leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos que son evitadas con los corticoesteroides y que además hay otros mecanismos inmunológicos que indirectamente influyen en el alivio de las patologías con participación de histamina. Los depresores de la respuesta inmune pueden ser usados en cualquier enfermedad donde se encuentre implicada la histamina. El criterio a seguir es solo la severidad del daño por la cantidad de histamina liberada.

Por supuesto y al igual que con los otros fármacos, la decisión de cuál utilizar queda limitada a los efectos adversos y las interacciones de acuerdo a las dosis que se vayan a aplicar para controlar las patologías donde se encuentra implicada la histamina.

9. GLOSARIO

ALERGIA. Estado de susceptibilidad específica exagerada de un individuo para una sustancia que es inocua en iguales cantidades y condiciones para la mayoría de los individuos de la misma especie.

ALLOANTIGENO. Antígeno de la misma especie pero de individuos con diferente genotipo.

ALOSTERICO. Lugar de una molécula que tiene una subunidad idéntica con ejes de simetría definidos y al interactuar estereoquímicamente con otra molécula puede adoptar diversas situaciones conformacionales.

AMBLIDPIA. Oscurecimiento de la visión por sensibilidad imperfecta de la retina y sin lesión orgánica del ojo.

ANAFILAXIA. Término de Richet para un estado de hipersensibilidad o de reacción exagerada aq la nueva introducción de una sustancia extraña, que al ser administrada por primera vez provoca reacción escasa o nula.

ANGINA DE PECHO. Afección caracterizada por dolor proximal en el tórax, irradiado a veces al brazo izquierdo con sofocación y sensación de muerte inminente debida al espasmo arterial.

ANOREXIA. Falta de apetito.

ANSIOLITICO. Fármaco que se utiliza para contrarrestar angustia e intranquilidad que acompaña a las enfermedades

agidas, en particular con sensación de contricción precordial y que impide el sueño de los enfermos.

ARTRITIS REUMATOIDE. Inflamación crónica de una o varias articulaciones cuya sistematica no esta bien establecida, a no ser que se trate de secuelas de reumatismo agudo.

ASMA. Enfermedad caracterizada por ataques de disnea de duración variable, con tos, y sensación de consticción debida al espasmo de los bronquios.

ASTENIA. Falta o pérdida de fuerza.

ATOPICO. Fenómeno de hipersensibilidad sujeto a influencia hereditaria que sería el fundamento del asma y de otros estados analogos.

CARDITIS. Inflamación del corazón.

CIANOSIS. Coloración azul de la piel y mucosas especialmente la debida a anomalias cardiacas, causa de la oxigenación insuficiente de la sangre.

CINETOSIS. Término general para los trastornos debidos a un movimiento inusitado en los diversos modos de transporte.

CITOCINAS. Grupo de sustancias producidas por células del sistema inmune que tienen actividad de inmunorregulación.

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD. Grupo de genes pleomorficos que codifican para la información de la superficie celular.

COMPLEMENTO. Grupo de proteínas con actividad enzimática cuya función principal es la lisis y la estimulación del sistema inmune.

CONDROCITO. Célula cartilaginosa.

CRONOTROPIA. Regularidad de la acción cardíaca.

DERMATITIS EXFOLIATIVA. Variedad semejante a la pitiriasis rubra, caracterizada por la formación de escamas.

DERMOGRAFISMO. Estado en el cual los trazos hechos en la piel con un estilete romo o con la uña dejan marcas manifiestas elevadas y rojizas, como de urticaria, mas o menos duraderas.

DESMOLABA. Enzima capaz de desdoblar cadenas carbonacas de las moléculas, por hidrólisis, oxidación o reducción, liberando energía.

DIASTOLICA. Dilatación o periodo de dilatación del corazón o de las arteriolas, especialmente de los ventriculos, que permite la repelación de estas cavidades.

DIPLOPIA. Visión doble de los objetos, debida al trastorno de la coordinación de los musculos motores oculares.

DISNEA. Dificultad en la respiración.

DISURIA. Emisión dolorosa o difícil de la orina.

ECCEMA. Afección inflamatoria aguda o crónica de la piel originada por diversas causas, que ofrece diversidad de lesiones como eritema, edema, vesículas, exudación y escamas; frecuentemente se presentan fenomenos generales como malestar, fiebre y ardor asi como prurito localizado.

EDEMA ANGIONEUROTICO. Edema localizado producido por una neurosis que afecta primitivamente a los vasos sanguíneos.

ENFERMEDAD DEL SUEÑO. Alérgia que aparece a consecuencia de la inoculación de un suero heterólogo caracterizada por

urticaria, edema, dolores articulares, fiebre y postración.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA. Es una reacción inflamatoria granulomatosa con pequeñas acumulaciones de uno a dos milímetros de macrófagos o histiocitos modificados rodeados de linfocitos que puede presentarse como secuela de otras enfermedades.

EQUIMOSIS. Extravasación de la sangre en el interior de los tejidos. Coloración de la piel producida por la infiltración de sangre en el tejido celular subcutáneo o por la rotura de los vasos capilares subcutáneos.

ESFRUE CELIACO. Enfermedad caracterizada por ausencia de una peptidasa que hidroliza los péptidos contenidos en el glúten los cuales alteran la mucosa intestinal.

ESTASIS. Estancamiento de la sangre u otro líquido en alguna parte del cuerpo.

EXFOLIATIVA. Desprendimiento de las láminas de un órgano o de las capas superficiales de la epidermis.

ESTRASISTOLE. Contracción prematura de la aurícula o el ventrículo o de ambos independientemente del ritmo normal.

FARFULLANTE. Defecto del habla que consiste en la pronunciación precipitada y poco distinguible de las palabras.

FENOMENO DE ARTHUS. Anafilaxis local manifestada por edema y necrosis del tejido subcutáneo por la sensibilización de un antígeno específico.

GINECOMASTIA. Volumen excesivo de las mamas en el hombre.

GRADIENTE. Intensidad de aumento o disminución de una

magnitud variable (concentración).

HEMORROIDES Tumores vesiculares formados por dilataciones varicosas de las últimas raíces de las venas hemorroidales, pueden motivar flujo sanguíneo anal.

HERNIA HIATAL, Tumor formado por la salida o dislocación de un órgano o parte del mismo a través del diafragma.

HIPERFNEA . Exageración en la amplitud y profundidad de los movimientos respiratorios.

IATROGENICO. Producido por los medicamentos

INOTROPÍA. Relativo a la fuerza o energía de las contracciones musculares, se dice de los nervios cardiacos que influyen positiva o negativamente en la musculatura cardiaca.

IZQUEMIA. Detención de la circulación arterial en un lugar y estado consecutivo de la misma.

LASCITUD. Debilidad, desfallecimiento, cansancio, agotamiento.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. Afección crónica de la piel especialmente manifiesta en la nariz y mejillas, caracterizada por placas rojas de centro deprimido y cubiertas de escamas finas o costras que dejan un color blanco sucio.

MACULA. Mancha blanquecina de las serosas.

MASTOCITOSIS. Incremento del número normal de basófilos.

MIDRIASIS. Dilatación anormal y permanente de la pupila.

NISTAGMO. Espasmo clónico de los músculos motores del globo ocular, que produce movimientos involuntarios de este

en sentido horizontal, vertical, oscilatorio, rotatorio o mixto.

NODULO SINUSUAL. Pequeña eminencia, nudosidad en forma de seno, de un vaso sanguíneo terminal.

OREXIGENOS. Que aumenta o estimula el apetito.

ORTOSTATICO. Relativo a la posición de pie o producida por esta.

OSTEOARTRITIS. Artritis con lesión inflamatoria de los extremos óseos que forman la articulación.

OSTEOFROSIS. Formación de espacios anormales en el hueso por descalcificación, hay ampliación de conductos.

PAFULA Elevación eruptiva pequeña, sólida y circunscrita de la piel; termina ordinariamente por descamación es una de las lesiones elementales de la piel.

PARANOIA. Trastorno mental progresivo y crónico, psicosis de desarrollo, caracterizado por delirio sistemático persistente.

PENFIGO. Enfermedad de la piel caracterizada principalmente por la formación de flictenas o vesículas de volumen variable que dejan en pos de sí manchas de pigmento.

POLIARTRITIS NODOSA. Afección caracterizada por el desarrollo de nódulos en las arteriolas.

POLIMIOSITIS. Miositis simultánea en varios músculos caracterizada principalmente por fiebre y aparición de tumefacciones musculares circunscritas, se puede asociar con hemorragias y trastornos de la piel o nervios periféricos.

POLINOSIS. Reacción alérgica al polén.

POLIURIA. Secreción y emisión extremadamente abundantes de orina.

PSORIASIS. Dermatitis eritematoescamosa de etiología desconocida, propia de individuos blancos, en la edad media de su vida.

RINITIS VASOMOTORA PAROXISTICA. Fiebre del heno o alergia al polén.

SARCOIDIOSIS. Término general para un grupo de enfermedades caracterizadas por lesiones nodulares, que comprenden eritema indurado, linfogranulomatosis, benigna, lupus, tuberculosis nodular, etc.

SINDROME DE ADISON. Pigmentación bronceada de la piel, prostración grave y anemia debida a la hipofunción de las glándulas adrenales.

SINDROME DE CUSHING. Edema por hipofunción de glándulas adrenales, adiposis rápida de la cara, cuello y tronco, hirsutismo, estrias cutáneas purpúreas, distrofia sexual, debilidad muscular, etc.

SINDROME DE MENIERE. Vértigo brusco, sordera y zumbido de oídos.

SINDROME DE ZOLLINGER ELLISON. Caracterizado por úlcera péptica atípica, acidéz de instauración rápida, carencia de células beta del páncreas y tumores en los islotes pancreáticos que no secretan insulina.

SISTOLICA. Periodo de contracción cardiaca, especialmente de los ventrículos, que tiene por objeto bombear la sangre

recibida de las aurículas a las arterias aorta y pulmonar.

TAUTOMERO. Isómeros estructurales que sufren interconversión.

TEJIDO CROMAFIN Tejido compuesto principalmente por células cromafines de la superficie medular de las capsulas suprarrenales.

TINNITUS. Sensación subjetiva de campanileo o retintin.

URTICARIA PIGMENTOSA . Forma rara de urticaria en la que despues de la erupción persiste una mancha parduzca por mucho tiempo.

VERTIGO. Alteración del sentido del equilibrio con sensación de inestabilidad y de movimiento aparente rotatorio de cuerpo o de los objetos presentes.

10. BIBLIOGRAFIA

- 1.- APP. et. al. DRUG THERAPY FOR PREVENTING PEPTIC ULCER RECURRENCE. Am. Fam. Physician, 34, 5. 141-144, 1986.
- 2.- AHLSTED. et. al. STIMULATION OF MATURATION OF LARGE IMMATURE HISTAMINE CONTAINING BASOPHILIC CELL FROM HUMAN PERIPHERAL BLOOD CORN AND BONE MARROW. Immunol, 59, 549-553, 1986
- 3.- ALAN. et. al. DOSE VALIDATION AND STUDY DESIGN CRITERIA IN CURRENT CIMETIDINE STUDIES. Clin. Ther, 8 suppl. A 49-56, 1986.
- 4.- ALLISON. EFFECTS OF ENFROSTIL ON PLATELES, ENDOTHELIAL CELLS, AND OTHER CELL TYPES, AND SECOND MESSAGES BY WHICH THESE EFFECTS ARE MEDIATED. Am. J. Med. 81 suppl. 2A, 34-39, 1986.
- 5.- ANDERSON. et. al. ALLERGIC REACTIONS TO DRUGS AND BIOLOGIC AGENTS. JAMA. 258 (20) 2891-2899, 1987.
- 6.- ANDERSON. et. al. IMMUNIZATION. JAMA. 258 (20) 3001-3004, 1987.
- 7.- ARIENS. et. al. INTRODUCCION DE LA TOXICOLOGIA GENERAL. Ed. Diana, Mexico, 1981.
- 8.- ARRANG. et. al. HIGHLY POTENT AND SELECTIVE LIGANDS FOR HISTAMINE H3 RECEPTORS. Nature, 327, 117-123, 1987.
- 9.- ASH. et. al. RECEPTORS MEDIATING SOME ACTIONS OF HISTAMINE. Br. J. Pharmacol. Chemother, 27, 427-439, 1987.
- 10.- BAENA. et. al. PROGRESOS EN EL CONOCIMIENTO DE LA

TERAPEUTICA FARMACOLOGICA E IMMUNOLOGIA DEL ASMA.

- 11.- BANIVASH. et. al. MONOCLONAL ANTIBODIES SPECIFIC TO THE ALFA-SUBUNIT OF THE MAST CELL'S FcR IgE BINDING AND TRIGGER HISTAMINE RELEASE. *J. Immunol.*, 138, 9, 2999-3004, 1986.
- 12.- BAPTISTA. et. al. CIMETIDINE AND PARENTERAL NUTRITION IN THE ICU PATIENT. *Clin. Ther.*, 8 suppl. A, 34-48. 1986.
- 13.- BEALL. et. al. IMMUNOLOGIC ASPECTS OF THE ENDOCRINE DISEASES. *JAMA*, 258 (20) 2952-2956, 1987.
- 14.- BEFUS. et. al. MAST CELLS FROM THE HUMAN INTESTINAL LAMINA PROPRIA. *J. Immunol.*, 138, 6, 2604-2610, 1987.
- 15.- BERLIN. et. al. EFFECTS OF H2 RECEPTOR ANTAGONISTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. *Drug. Dev. Research*, 17, 97-108, 1989.
- 16.- BERARDI. et. al. FUTURE TRENDS IN THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER DISEASE. *Pharmacy International*, Jul, 169, 1986.
- 17.- BERTRAM. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA 2a. ed. Ed. El Manual Moderno, México, 1986, Caps., 2,7,16,17,57.
- 18.- BEVAN. FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA. 2a. ed. Ed. Harla, México, 1982, Cap. 49.
- 19.- BIGGAR. et. al. MIGRATION IN VITRO BY BLOOD AND EXUDATE NEUTROPHILS ASSESSED SERIALLY DURING AN INFLAMMATORY RESPONSE. *Immun. Invest.* 15,5, 431. 1986.
- 20.- BLACK. et. al. DEFINITION AND ANTAGONISM OF HISTAMINE H2 RECEPTORS. *Nature*, 236,1385-1390, 1972.
- 21.- BORIS. et. al. THE INFLAMMATION THEORY OF ASTHMA. *Immun. Invest.* 16, 4, 275, 1987.

- 22.- BOTTARO, et. al. SEROTONIN NORADRENALINE AND HISTAMINE MEDIATION OF ENDOTHELIAL CELL BARRIER FUNCTION IN VITRO. J. CELL. PHYSIOL., 128, 189-194, 1986.
- 23.- CAPRON et. al. RAT MAST CELL EOSINOPHIL INTERACTION IN ANTIBODY-DEPENDENT EOSINOPHIL CYTOTOXICITY TO SCHISTOSOMA MANSONI SCHISTOSOMELLA. J. Immunol. 121, 6, 2518-2525, 1987.
- 24.- CARNUCCIO, et. al. VASCOCORTIN. A NOVEL GLUCOCORTICOID-INDUCED ANTIINFLAMMATORY PROTEIN. Br. J. Pharmacol. 90, 443-445, 1987.
- 25.- CAVENDER. et. al. PATHWAYS TO CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATOID SYNOVITIS. Fed. Proc., 46, 1, 1987.
- 26.- CHAN et. al. A STUDIED OF PRESCRIBED H1 ANTIHISTAMINE PREPARATIONS OVER A PERIOD OF 12 MONTHS IN COMMUNITY PHARMACY. J. Clin. Phar. Ther. 12, 1-9, 1987.
- 27.- CHIARDA. et. al. IN VITRO GENERATED MAST CELLS EXPRESS NATURAL CYTOTOXICITY AGAINST TUMOR CELLS. Immunol. 55, 317, 1985.
- 28.- CHURCH, et. al. INHIBITION OF IgE DEPENDENT HISTAMINE RELEASE FROM HUMAN DISPERSED LUNG MAST CELLS BY ANTI-ALLERGIC DRUGS AND SALBUTAMOL. Br. J. Pharmacol. 90, 421-429, 1987.
- 29.- CLAMAN. et. al. THE BIOLOGIC OF THE IMMUNE RESPONSE. JAMA. 27, 258, 2835-2840, 1987.
- 30.- CLINTON et. al. FANOTIDINE: CLINICAL APPLICATIONS A NEW H2 RECEPTOR ANTAGONIST. Am. J. Medicine, 81, (4b) 1-2, 1986.
- 31.- CONDEMI. et. al. THE AUTOIMMUNE DISEASES. JAMA. 258, (20) 2920-2929, 1987.

32. COULIE. PHARMACOLOGIC MODULATION BY CETIRIZINE HCL AND LORATADINE OF THE HISTAMINE INDUCED SKIN REACTION IN MICE AND IN HUMANS. Drug. DEV. research., 17, 199-206, 1989.
33. - CRAIG. et.al. FARMACOLOGIA MEDICA Ed. Interamericana, México 1975 , cap. 67
34. - CREMOS. et. al. PHARMACODYNAMICS OF FAMOTIDINE IN HUMANS. Am. J. Medicine, 81, (4b), 3-7, 1986.
35. - CURTIS. et. al. IMMUNE ASPECTS OF RENAL DISEASES. JAMA. 258 (20) 2957-2961, 1967.
36. - D'ARCY et. al. PHARMACOTHERAPY OF ASTHMA: A CONTINUING PROBLEM. Pharmacy International. feb.,30-31, 1986.
37. - DE AMELIA. et. al. MEMORY FACILITATION BY HISTAMINE. Arch. Int. Pharmacodyn., 283, 193-198, 1986.
38. - DE LA TORRE. EL KETOTIFENO EN LAS RINOFATIAS ALERGICAS. Alérgia, vol XXXII 131-135, 1985.
39. - DELESPESE. et al. STRUCTURE, FUNCTION AND CLINICAL RELEVANCE OF THE LOW AFFINITY RECEPTOR FOR IgE. Immunol. Invest. 17, (5), 363-387, 1988
40. - DENES. et. al. THE EFFECT OF THYMOPOIETIN ON SURAMIN INDUCED INHIBITION ON DELAYED TYPE HYPERSENSITIVITY IN GINEA PIG. Immun. Invest., 16, 4, 257, 1987.
41. - DVORAK. et. al. MORPHOLOGIC MAST CELL CYCLES. CELL. IMMUNOL. , 105, 199-204, 1987.
42. - DOHLSTEN.,et. al. HISTAMINE INHIBITS INTERFERON- GAMMA PRODUCTION VIA SUPPRESSION OF INTERLEUKIN 2 SYNTHESIS. Cell. Immunol., 101, 493-501, 1986.
43. - DONLON. et. al. ROLE OF MAST CELL MEDIATORS IN

RADIATION INJURY AND PROTECTION PHARMACOL THER , 39, 373-377, 1986.

44.- DOUGLAS. et. al. COMPARATIVE PHARMACODYNAMICS OF INTRAVENOUS CIMETIDINE AND RANITIDINE: A REVIEW. Clin. Ther., 8 suppl. A 39-40, 1985.

45.- DRILL. et. al. FARMACOLOGIA MEDICA. 2a. ed. Ed. La Prensa Medica Mexicana. México, 1978 Cap. 48.

46.-EGASHIRA., et. al. HISTAMINE INDUCED CORONARY SPASM IN REGIONS OF INTIMAL THICKENING IN MINIATURE PIGE Circulation., 74, 4, 826-837, 1986.

47.- ELICHI. et. al. HISTAMINE ANTAGONISTS AND D-TUBERCOURAMINE INDUCED HYPOTENSION IN CARDIAC SURGICAL PATIENTS. Clin. Pharmacol. Ther. 40, 5, 575-579, 1986.

48.- FINK. et. al. IMMUNOLOGIC ASPECTS OF BRANULOMATOUS AND INTERSTITIAL LUNG DISEASES. JAMA. 258, (20) 2938-2944, 1987.

49.- FRIEDLANDERT. et. al. IMMUNOLOGIC ASPECTS OF DISEASES OF THE EYE . JAMA. 258, (20) 1987.

50.-GALLI. et. al. NEW APPROACHES FOR THE ANALYSIS OF MAST CELL. Fed. Proc., 46, 5, 1987.

51.- GAANG et. al. DISCUSSION OF SYMPOSIUM OF CIMETIDINE. Clin. Ther., 8 suppl. A 68-80, 1986.

52.- GITLIN. et. al. A MULTICENTER, DOUBLE BLIND, RANDOMIZER PLACEBO CONTROLLED COMPARISON OF NOCTURNAL AND TWICE A DAY FAMOTIDINE IN THE TREATMENT OF ACTIVE DUODENAL ULCER DISEASE. Gastroenterology., 92,48-53, 1987.

53.- GOLDSTEIN.,et. al. DETECTION AND PARTIAL CHARACTERIZATION OF HUMAN MAST CELLS. J. Immunol., 139, 6,

2724, 1987.

54.- GONZALEZ. et. al. ACTUALIZACION DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA Ed. Interamericana, México, 1985 cap. 2

55.- GOODMAN. et. al. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 7a. Ed. Médica Panamericana. México 1984. caps. 7, 23, 63.

56.- GOTH. et. al. FARMACOLOGIA MEDICA. 11a. ed. Ed. Doyma, España, 1984, cap. 19.

57.- GRANT. et. al. ACTIVATION OF BASOPHILS. Fed. Proc. 45, 11, 2653, 1986.

58.- GESSER. et. al. INTERACTIONS WITH CIMETIDINE: AN UPDATE. Pharmac. Ther. 27, 353-370, 1985.

59.- GURICA. et. al. REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY. JAMA. 252, (20) 2983-2987, 1987.

60.- HADDEN. et. al. IMMUNOPHARMACOLOGY. JAMA. 256. (20) 3005-3010, 1987.

61.- HALUSKA. et. al. TRIMBOXANE A2 IN HEALT AND DISEASE. Fed. Proc., 46,1, 1987.

62.- HATCHER. et. al. IMMUNODEFICIENCY DISEASES. JAMA. 258. (20) 2847, 2850. 1987.

63.- HELANDER. et. al. PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY OF THE PARIETAL CELL. B. C. Gastroenterol. 2, (3) 539-554, 1988.

64.- HOFFMAN. et. al. VASCULAR DISTRIBUTION OF PLASMA CATECHOLAMINES PULMONARY EXTRACTION, ARTERIOVENOUS DIFFERENCES AND EFFECT OF AGE. Scand. J. Clin. Lab Invest, 179-183, 1987.

65.- HOLSATE. et. al. ANAPHYLACTIC AND CALCIUM DEPENDENT

GENERATION OF PROSTAGLANDIN D₂ THROMBOXANE B₂ AND OTHER CYCLOOXYGENASE PRODUCTS OF ARACHIDONIC ACID BY DISPERSED HUMAN LUNG CELLS AND RELATIONSHIP TO HISTAMINE RELEASE. *J. Immunol.*, 133, 4, 2136-2144, 1984.

66.- HOOD. et. al. IMMUNOLOGY. The Benjamin Cummins Publishing, 2a ed. 1984.

67.- ISHIKAWA. et. al. A NOVEL CLASS (H₃) OF HISTAMINE RECEPTORS ON PERIVASCULAR NERVE TERMINALS. *Nature*, 327, 158-160, 1987.

68.- JEFFREY et. al. ADVERSE DRUG INTERACTIONS. *Br. Med. J.* 281, 1981.

69.- JOAD. et. al. HISTAMINE AND AIRWAY CALIBER. *Ann. Allergy*, 61, (1) 1-7 1988.

70.- JUAREZ. et. al. IDENTIFICATION OF LYMPHOCYTES WITH HISTAMINE RECEPTORS IN INTESTINAL MUCOSA OF THE RAT. *Arch. Invest. Med.* 19, (1), 1-15, 1988.

71.- KAGAN. et. al. TUMOR IMMUNOLOGY. *JAMA*. 258 (20), 2988-2992, 1987.

72.- KALINER. RHINITIS AND ASTHMA. *JAMA*. 258 (20) 2851-2873. 1987.

73.- KAPLAN. et. al. A HISTAMINE RELEASING FACTOR FROM ACTIVATED HUMAN MONONUCLEAR CELLS. *J. Immunol.* 135, 5, 2027, 1986.

74.- KAPLAN. et. al. ALLERGIC SKIN DISORDERS. *JAMA*, 258(20), 2900-2909, 1987.

75.- KATS. et. al. INTERLEUKIN 3-DEPENDENT MOUSE MAST CELLS EXPRESS THE CHOLERA TOXIN-BINDING ACID GLYCOSPHINGOLIPID,

- GANGLIOSIDE GM1 AND INCREASE THEIR HISTAMINE CONTENT IN RESPONSE TO TOXIN. *J. Immunol.* 139, 5, 1640., 1987.
- 76.- KENYON. et. al. DOSE RELATED IN VITRO EFFECTS OF RANITIDINE AND CIMETIDINE ON BASAL AND ACTH-STIMULATED STEROIDOGENESIS. *But.* 27, 1143-1146, 1986.
- 77.- KIM. et. al. PARTICIPATION OF VASCULAR H1 RECEPTORS IN HISTAMINERGIC RELAXATION OF RABBIT MIDDLE CEREBRAL ARTERY IN VITRO. *Arch. Int. Pharmacol. Chemother.* 283, 282-294, 1986.
- 78.- KIRKPATRICK. et. al. TRANSPLANTATION IMMUNOLOGY 252 (20), 1987.
- 79.- KOCH. et al. TERFENADINE SPECIFIC PERIPHERAL H1 HISTAMINE RECEPTOR ANTAGONIST. *Pharmacy International.* oct., 252-253, 1986.
- 80.- KOLLY et. al. COMPARISON OF LEVOCABASTINE, A NEW SELECTIVE H1 RECEPTOR ANTAGONIST, AND DISODIUM CROMOGLICATE, IN A NASAL PROVOCATION TEST, WITH ALLERGEN. *Br. J. Clin. Pharmac.* 22, 289-394, 1986.
- 81.- LANGFORD. et. al. HISTAMINE RELEASING ACTIVITY PRODUCED BY LEUKOCYTES CO-CULTURES WITH TUMOR CELLS *Immun. Invest.* 16, 129, 1987.
- 82.- LASZLO. et. al. DETERMINATION OF HISTAMINE CONCENTRATIONS IN PLASMA BY LIQUID CHROMATOGRAPHY ELECTROCHEMISTRY. *Clin. Chem.* 32, 10, 1823-1827, 1986.
- 83.- LARSEN. et. al. THE INFLAMMATORY REACTION IN THE AIRWAYS IN ANIMAL MODEL OF THE LATE ASTHMATIC RESPONSE. *Fed. Proc.* 46, 1, 1987.

- 84.- LAWRENCE. et. al. PURIFICATION AND CHARACTERIZATION OF HUMAN SKIN MAST CELLS. *J. Immunol.* 139, 9, 3062, 1987.
- 85.-LEFORD. et. al. IMMUNOLOGIC ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *JAMA.* 258, (20), 2934-2982, 1987.
- 86.- LETT. et. al. PURIFICATION OF HUMAN BASOPHILS. *J. Immunol. Meth.* 117, 163-167, 1989.
- 87.- LITTER. et. al. FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA. 7a. ed. Ed. El Atened, Buenos Aires, 1986, caps. 8,16,20, 37.
- 88.- M. AL. GADI. et. al. CHARACTERIZATION OF HISTAMINE RECEPTORS MEDIATING THE ESTIMULATION OF CICLIC AMP ACCUMULATION IN RABBIT CEREBRAL CORTICAL SLICES. *Br. J. Pharmacol.*, 85, 877-889, 1985.
- 89.- MANZOOK. et. al. PHARMACOLOGIC EFFECTS OF AUTACIDS ON SUBSETS OF T CELLS. *J. Clin. Invest.* 75, 1587-1583, 1985.
- 90.- MARONE . et. al. HUMAN BASOPHIL RELEASABILITY. *J. Immunol.* 137, 11, 3588-3592, 1986.
- 91.- MAZZONI, et. al. INDUCTION OF AIRWAY HYPER-REACTIVITY BY PLATELET ACTIVATING FACTOR IN THE GUINEA-PIG. *J. PHYSIOL.* 365, 107, 1985.
- 92.- MC. LEON. et. al. THE EFFECT OF SEVERAL ALFA-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS ON THE RESPONSE TO HISTAMINE IN VARIOUS TISSUES. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58, 40 1980.
- 93.- MC. CORD. et. al. OXIGEN DERIVED RADICALS: A LINK BETWEEN REPERCUSSION INJURY AND INFLAMATION. *Fed. Proc.* 46, 7, 1987.
- 94.- MEKORIAND. et. al. THE EFFECT OF I_gE-MEDIATED MAST CELL

- DEGRANULATION ON THE EXPRESSION OF EXPERIMENTAL CONTACT SENSITIVITY IN THE MOUSE, *Cell. Immunol.* 108, 1-9, 1987.
- 95.- MEKORI, et. al. UNDIMINISHED IMMUNOLOGIC TOLERANCE TO CONTACT SENSITIVITY IN MAST CELL-DEFICIENT W/WV AND S1/S18 MICE. *J. Immunol.* 133, 4, 2138,2144, 1984.
- 96.- MELWICK, et. al. Fc RECEPTORS FOR IgE ON A SUBPOPULATION OF HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES. *J. Immunol.* 125, 3, 1980.
- 97.- MIADONA, et. al. EFFECT OF CALCIUM ANTAGONISTS ON HISTAMINE RELEASE FROM HUMAN BASOPHIL LEUCOCYTES. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 22, 483-486, 1986.-
- 98.- MILLICAN, et. al. VESICULOBULLOUS SKIN DISEASE WITH PROMINENT IMMUNOLOGIC FEATURE. *JAMA.* 258 (20), 2910-2915, 1987.
- 99.- MITA, et. al. INCREASED ACTIVITY OF 5-LIPOXYGENASE IN POLIMORFONUCLEAR LEUKOCYTES FROM ASTHMATIC PATIENTS. *Life Sci.* 37, 907, 1985.
- 100.-MOVAT, et. al. ACUTE INFLAMMATION IN GRAM-NEGATIVE INFECTION: ENDOTOXIN, INTERLEUKIN 1, TUMOR NECROSIS FACTOR, AND NEUTROPHILS. *Fed. Proc.* 46, 1, 1987.
- 101.- NAKANO. GENETICALLY MAST CELL-DEFICIENT W/WV MICE AS A TOOL FOR STUDIES OF DIFFERENTIATION AND FUNCTION OF MAST CELLS. *Fed. Proc.* 46, 5, 1920, 1987.
- 102.- NAKANO, et. al. INHIBITION BY GLUCOCORTICOIDS OF MITOGEN DEPENDENT HISTAMINE BIOSYNTHESIS CAUSED BY HISTIDINE
- 103.- NAVREET, et. al. REGULATION OF HISTAMINE RECEPTOR CONCENTRATION ON HUMAN FBMC BY HOMOLOGOUS HORMONE. *Int. J.*

Immunopharmac. 7, 4, 597-601, 1985.

104.- NEALE, et. al. THE PHARMACOKINETICS OF SODIUM CROMOGLYCATE IN MAN AFTER INTRAVENOUS AND INHALATION ADMINISTRATION. Br. J. Clin. Pharmac. 22, 373-382, 1986.

105.- NIELSEN. et. al. INHIBITION OF GASTRIC ACID SECRETION BY H₂ RECEPTOR ANTAGONISTS. Arch. Int. Pharmacodyn. 262, 151-160, 1986.

106.- OHMORI, et. al. SRS-A ARE LEUKOTRIENES. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 125, 1, 139-150. 1985.

107.- ONGINI, et. al. COMPARATIVE EFFECTS OF LORATADINE AND SELECTED ANTIHISTAMINES ON SLEEP-WAKING PATTERNS IN THE CAT. Drug. Dev. Research, 10, 75-83, 1987.

108.- OSSERMAN, et. al. MULTIPLE MYELOMA AND RELATED PLASMA CELLDYSKRASIAS. JAMA. 258 (20), 2930-2937, 1987.

109.- OTTO, et. al. CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY. Circulation: 74 suppl. V IV-80 1986.

110.- PATERSON, et. al. ROLE OF THE CLOTTING SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF NEUROIMMUNOLOGIC DISEASE. Fed. Proc. 46, 1, 1987.

111.- PATTEN, et. al. IMMUNHEMATOLOGIC ASPECTS OF ENDOCRINE DISEASES. JAMA. 258 (20) 2952-2956, 1987.

112.- PEARSON. et. al. THE INFLUENCE OF I_gE-MEDIATED REACTIONS ON THE EXPRESSION OF DELAYED HYPERSENSITIVITY IN THE RAT. Immunol, 33, 185-190, 1987.

113.- PEREZ. et. al. CRONOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS PARA EL ASMA. Alergia. Vol. XXXII-1 31-35, 1985

114.- PETERS, et. al. ARACHIDONIC ACID METABOLISM IN

- PURIFIED HUMAN MAST CELLS. *J. Immunol.* 132, 4, 1964, 1972.
- 115.- PEURA , et. al. STRESS-RELATED MUCOSAL DAMAGE. *Clin. Ther. B suppl. A* 14-23, 1986.
- 116.- PRELL, et. al. HISTAMINE AS NEURORREGULATOR. *Ann. Rev. Neurosci.* 9, 209-254. 1986.
- 117.- BARKIN, et. al. Ige DEPENDENT RELEASE OF LEUOTRIENE C4 FROM ALVEOLAR MACROPHAGES. *Nature*, 297, 27, 329. 1982.
- 118.- RICHELSON, et. al. NEUROLEPTIC BINDING TO HUMAN BRAIN RECEPTORS RELATION TO CLINICAL EFFECTS . *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 537, 433-442. 1987.
- 119.- ROGER, et. al. FAMOTIDINE: AN APPRAISAL OF ITS MODE OF ACTION AND SAFETY. *Am. J. Medicine*, 81, (4b) 8-12, 1986.
- 120.- ROITT, et. al. ESSENTIAL IMMUNOLOGY. Blackwell Scientific Publications. Fifty ed. London 1982.
- 121.- RUIZ, et. al. STIMULATION OF OXINTIC AND HISTAMINERGIC CELLS IN GASTRIC MUCOSA BY GASTRIN C-TERMINAL TETRAPEPTIDE. *Am. J. Physiol.* 251; 6529-6537, 1986.
- 122.- RUSSEL, et. al. AMINE UPTAKE INTO INTACT MAST CELL GRANULES IN VITRO. *Biochemistry*, 25, 6287-6293. 1986.
- 123.- RUSSELL, et. al. DIMAPRIT STIMULATION OF GASTRIC ACID SECRETION IN RHESUS MONKEYS AND DOGS. *Drug Dev. Research.* 10, 69-74, 1987.
- 124.- SALVAGGIO., et. al. FUTURE TRENDS IN ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. *JAMA.* 258, (20), 3032-3033, 1987.
- 125.- SAMPSON , et. al. FOOD ALLERGY. *JAMA.* 258 (20), 2825-2890, 1987.
- 126.- SANSONI, et. al. IMMUNOREGULATORY T CELLS IN MAN *J.*

Clin. Invest. 75, 650-656. 1985.

127.- BARFATI, et. al. PRESENCE OF ANTIGENIC DETERMINANTS COMMON TO Fc IgE RECEPTORS ON HUMAN MACROPHAGES T AND B LYMPHOCYTES AND IgE BINDING FACTORS. Immunol. 59, 567, 1986.

128.- SCHEFFER, et. al. INDUCTION OF INFLAMMATORY MEDIATORS FROM HUMAN POLIMORFONUCLEAR GRANULOCITES AND RAT MAST CELLS BY HAEMOLISIN-POSITIV E AND NEGATIVE E.COLI STRAINS WITH DIFFERENT ADHESINS. Immunol 59, 5451-546. 1986.

129.- SCHWARTS, et. al. QUANTITATION OF HISTAMINE TRYPTASE, AND CHYMASE IN DISPERSES HUMAN T AND Tc MAST CELLS. J. Immunol. 138, 8, 2611-2615. 1987.

130.- SCHWARTZ, et. al. HISTAMINE H3 RECEPTORS IN THE BRAIN POTENT AND SELECTIVE LIGANDS. Psychopharmacol 7, 10-19, 1989.

131.- SECRETARIA DE SALUD. CUADRO BASICO DE MEDICAMENTOS. 34-39

132.- SEPULVEDA. GENERALIDADES ACERCA DE LOS ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA. Gaceta Médica De México. 1, 1-19 1987.

133.- SEYMOUR, et. al. GOALS OF THERAPY: AGRESIVE OR MODERATE ACID SUPPRESSION. Clin. Ther. 8 suppl.A 41-48., 1986.

134.- SHERBANIUK, et. al.. SYNERGISTIC INTERACTION BETWEEN AN H2 RECEPTOR ANTYAGONIST AND ENPROSTIL ON 24 HOUR INTRAGYSTIC pH SERUM GASTRIN CONCENTRATION, AND TISSUE IMMUNOPEROXIDASE STAINING FOR GASTRIN SOMATOSTATIN, AND SEROTONIN IN A PATIENT WITH, METASTATIC GASTRINOMA. Clin. Ther. 18, 6, 667-699. 1986.

- 135.- SHAZO, et. al. USE AND INTERPRETATION OF DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIC LABORATORY TESTS. JAMA, 258 (20), 1987.
- 136.- SIEPLER, et. al. A DOSAGE ALTERNATIVE FOR H2 RECEPTOR ANTAGONISTS CONSTANT INFUSION. Clin. Ther. B suppl. A 24,33, 1986.
- 137.- STEPHEN., et. al. HISTAMINE RECEPTORS BRANCH OUT. Nature, 327, 104-105, 1987
- 138.- STEVENS, et. al. ONTOGENY OF IN VITRO DIFFERENTIATED MOUSE MAST CELLS. Fed. Proc. 46, 5, 1915, 1987.
- 139.- STROGER. et. al. THE IMMUNOPATHOGENESIS OF GASTROINTESTINAL AND HEPATOBILIARY DISEASES. JAMA, 258 (20) 2962-2967, 1987.
- 140.- SUERAMANIAN. et. al. INTERLEUKIN 1 RELEASES HISTAMINE FROM HUMAN BASOPHILS AND MAST CELLS IN VITRO. J. Immunol. 138, 1, 271-275, 1987.
- 141.- TAVARÉS. et. al. EFFECTS OF ISOXICAM AND OTHER NON STEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUGS ON ARACHIDONIC ACID METABOLISM BY RAT PERITONEAL LEUCOCYTES. J. Pharm. Pharmacol., 37, 285-288, 1985.
- 142.- THERIDES. et. al. ANTIALLERGIC DRUG CROMOLIN MAY INHIBIT HISTAMINE SECRETION BY REGULATING PHOSPHORYLATION OF A MAST CELL PROTEIN. Science, 207-208, 1980.
- 143.- THUESON, et. al. HISTAMINE RELEASING ACTIVITY. J. Immunol. 123, 52, 626, 1979.
- 144.- TIMMERMAN. et. al. HISTAMINE RECEPTORS IN THE CENTRAL NERVOUS CENTRAL. Pharm. w. 20, 11, (5) 146-150. 1989.
- 145.- VALENTINE . et. al. ANAPHYLAXIS AND STINGIN INSECT

- HIPERSENSITIVITY. JAMA. 258 (20) 2881-2885, 1987.
- 146.- VAN DER WERF. et. al. THE HISTAMINE H3 RECEPTOR. A GENERAL PRESYNAPTIC HISTAMINERGIC REGULATORY SYSTEM. Pharmacol. 10 (4) 156-162. 1989.
- 147.- VINEGAR. et. al. PATHWAYS TO INFLAMMATION. III Fed. Proc. 46, 289. 1987.
- 148.- VINEGAR. et. al. PATHWAY TO CARRAGENAN-INDUCED INFLAMMATION IN THE RAT. Fed. Proc. 46, 1, 118, 1987.
- 149.- WALDUM. et. al. H2 HISTAMINE AND THE STOMACH. SI. Gastroenterol. 24 (2) 130-139, 1989.
- 150.- WALL. et. al. TREATMENT OF PEPTIC ULCER DISEASE. Pharm. Int. nov. 275. 1986.
- 151.- WARNER. et. al. IDENTIFICATION OF HISTAMINE RELEASING FACTORS IN THE LATE PHASE OF CUTANEOUS IgE-MEDIATED REACTIONS. J. Immunol. 136, 7, 1986.
- 152.- WEISBART. et. al. HUMAN GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR IS A NEUTROPHIL ACTIVATOR. Nature, 314, 28, 2621. 1985.
- 153.- WELLS. et. al. CHARACTERIZATION OF PRIMATE BRONCHOALVEOLAR MAST CELLS. J. Immunol. 137, 12, 3941-3945. 1987.
- 154.- WELLS. et. al. CHARACTERIZATION OF PRIMATE BRONCHOALVEOLAR MAST CELLS. J. Immunol. 137, 12, 3933-3940. 1986.
- 155.- WELLS. et. al. CHARACTERIZATION OF PRIMATE BRONCHOALVEOLAR MAST CELLS. J. Immunol. 137, 12, 3941-3945. 1986.

156.- WHITE. et. al. NEUTROPHILS AND MAST CELLS J. Immunol.

157. 5, 1624. 1987.

157.- WILLIAMS et. al. GASTRIC ACID SECRETION AND MUCOSAL DEFENSE MECHANISMS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE ROLE OF CIMETIDINE IN CRITICAL ILL PATIENTS. Clin. Ther. & Appl. A 2-13, 1986.

158.- WILLIAMS. et. al. CIMETIDINE AND CONCOMITANT THEOPHYLINE ON WARFARIN-DRUG INTERACTIONS AND THEIR IMPLICATIONS. Clin. Ther. 8, suppl. A 57-67. 1986.

159.- ZWEIMAN. et. al. IMMUNOLOGIC ASPECTS OF NEUROLOGICAL AND NEUROCELLULAR DISEASES. JAMA. 253(20), 2970-2973, 1987.