



## **LOS ANTHISTAMÍNICOS Y SUS USOS**

**Elaborado por:  
Dra. Carolina Gómez Herra  
Farmacéutica Interna**



# LOS ANTIHISTAMÍNICOS Y SUS USOS

**Elaborado por:**

**Dra. Carolina Gómez Herra  
Farmacéutica Interna**

**Centro Nacional de Información de Medicamentos  
Instituto de Investigaciones Farmacéuticas  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica**

*Mayo, 2003*

# INDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>CAPITULO I: Histamina.....</b>	<b>3</b>
<b>CAPITULO II: Tipos de hipersensibilidad.....</b>	<b>8</b>
<b>CAPITULO III: Antagonistas de los receptores H1.....</b>	<b>11</b>
<b>CAPITULO IV: Uso de antihistamínicos en pacientes pediátricos.....</b>	<b>33</b>
<b>CAPITULO V: Uso de antihistamínicos en grupos especiales y algunas precauciones.....</b>	<b>36</b>
<b>CAPITULO VI: Los Receptores H3.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>43</b>

# INTRODUCCIÓN

El término antihistamínico se reserva normalmente para los antagonistas de receptores H<sub>1</sub>. Los antagonistas de receptores H<sub>1</sub> disminuyen o eliminan las mayores acciones de la histamina en el cuerpo, al competir reversiblemente por el sitio de unión del receptor en los tejidos. (7)

En 1937, Bovet y Staub detectaron por primera vez la actividad de bloqueo histamínico, en un compuesto de una serie de aminas con una función de éter fenólico. (3,22,32) La sustancia, 2-isopropil-5-metilfenoxildietilamina protegía a los cobayos de varias dosis letales de histamina; antagonizaba el espasmo histaminérgico en diversos músculos lisos y reducía los síntomas del choque anafiláctico. El producto era demasiado tóxico para emplearlo en seres humanos. Para 1944, Bovet y colaboradores describieron el maleato de pirilamina; éste sigue siendo uno de los antagonistas de histamina más específicos y eficaces. Pronto se descubrieron otros antagonistas similares sumamente eficaces como la difenhidramina y la tripelamina. (3,16)

La primera generación de antihistamínicos se hizo disponible comercialmente en los años 1940-1950. (3,16) Los fármacos pertenecientes a este grupo como por ejemplo, la clorfeniramina, difenhidramina, prometazina y triprolidina, muestran una pobre selectividad y marcados efectos sedantes y anticolinérgicos, debido a que producen bloqueo de la histamina en los receptores H<sub>1</sub> del SNC. (7,22,32) Para distinguirlos de los nuevos antihistamínicos, que carecen de estos efectos, se les ha denominado antihistamínicos sedantes. (7)

En 1980, aparece una nueva generación con poco o casi nulo efecto de sedación, la terfenadina y astemizol fueron los pioneros, y más recientemente la cetirizina que es un metabolito de la hidroxizina. (3,16) A este nuevo grupo se les denomina antihistamínicos de segunda generación o antihistamínicos no sedantes. (7,22) Los fármacos pertenecientes a éste grupo poseen una mayor potencia, más larga duración y menores efectos adversos. (22)

Los nuevos antagonistas H<sub>1</sub> (segunda generación) tales como cetirizina y loratadina, representan un avance en la terapéutica: a dosis recomendadas penetran el SNC en pequeñas cantidades, produciendo relativamente poca somnolencia u otros efectos adversos, y no agravan los efectos adversos a nivel de SNC causado por el alcohol u otros depresores. (32)

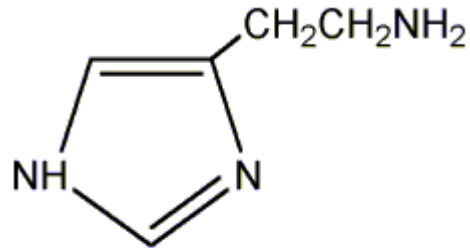
Esta clase de drogas han sido recientemente el foco de considerable interés científico-médico. (22)

La “nueva generación de antihistamínicos” (tercera generación) son metabolitos activos y enantiómeros de los antihistamínicos de segunda generación. Algunos se encuentran ya en el mercado como la levocetirizina, fexofenadina y desloratadina, respectivamente son metabolitos de la cetirizina, terfenadina, loratadina y astemizol; otros están en estudio como el tecastemizol. (34,35)

Aunque los antihistamínicos comparten propiedades farmacológicas similares, sus efectos dependen tanto del paciente como del fármaco que se utilice. (7) Es importante conocer las propiedades y características más importantes de los antihistamínicos ya que éstos son consumidos en alta proporción por la población, y a que se prestan para la automedicación debido a su fácil acceso: son parte de algunos productos OTC como antigripales y son distribuidos por la CCSS (aunque con receta siempre se presta para que los pacientes compartan su sobrantes o recomienden por que a ellos les hizo bien).

# CAPITULO I

## HISTAMINA

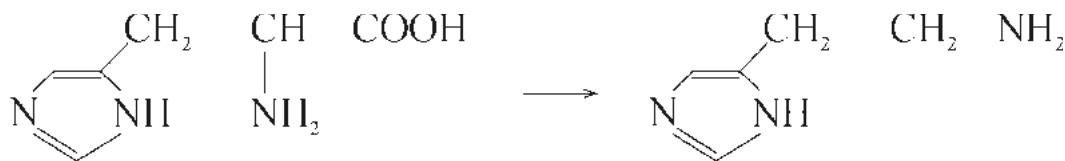


### Histamina

La histamina es una sustancia endógena, producida por el organismo, que interviene en la respuesta alérgica inmediata y es una reguladora importante de la secreción ácida del estómago; también se ha definido su participación como neurotransmisora a nivel del sistema nervioso central (SNC). (3,32)

La histamina se determinó en 1927 como un constituyente natural del cuerpo y es conocido que se une a tres receptores diferentes. Se conocen tres subtipos de receptores humanos de histamina que se han designado como H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>. Los tres están localizados a lo largo de la periferia y dentro del SNC. Los receptores de histamina tipo 1 (H<sub>1</sub>) se localizan predominantemente en **músculo bronquial y gastrointestinal**, y también en el cerebro. Estos receptores parecen ser los sitios predominantes de unión de la histamina, y estimulan los síntomas de la rinitis alérgica. Cuando la histamina se une a los receptores H<sub>1</sub>, es el mediador primario que trabaja a través de la estimulación del nervio sensorial causando picazón nasal, estornudos y rinorrea. Los receptores de histamina tipo 2 (H<sub>2</sub>) están localizados en la **mucoza gástrica, útero y cerebro**, y la mayor actividad que se produce por la unión de la histamina a los receptores H<sub>2</sub> es la secreción de ácido gástrico. Los receptores de histamina tipo 3 (H<sub>3</sub>) fueron identificados en 1987 y fueron localizados en **cerebro y músculo liso en bronquios**. Éstos están involucrados en vasodilatación de los vasos en el cerebro y retrocontrol negativo de la síntesis y liberación de histamina. (3, 7,17,23)

La histamina se sintetiza a partir de la histidina, por medio de la L-histidina descarboxilasa: (3,32)



histidina

histamina

Las concentraciones en plasma y otros líquidos corporales por lo común son pequeñísimas, pero en el líquido cefalorraquídeo humano se halla en cantidades importantes. (2, 3)

La célula cebada es el sitio predominante de almacenamiento de la histamina en casi todos los tejidos. La concentración de esta sustancia es grande en tejidos que contienen gran número de dichas células, como piel y mucosa del árbol bronquial y de las vías intestinales. La histamina se almacena en la sangre en los basófilos. (1, 3)

Los sitios de almacenamiento o formación de la histamina fuera de las células cebadas incluyen células de la epidermis, mucosa gástrica, neuronas del SNC y células de tejidos en regeneración o proliferación rápida. (3) Algunos estudios han comprobado que la actividad histaminérgica cerebral aumenta en algunos desórdenes del SNC tales como la esquizofrenia. (32)

Cuando se dañan las células se libera histamina, hay dolor, vasodilatación y edema. El efecto probablemente se magnifica neurogénicamente mediante la liberación de la sustancia P, la cual estimula una mayor liberación de histamina desde los mastocitos. (23)

Se conocen dos vías importantes del metabolismo de la histamina en seres humanos:

- una vía, que es catalizada por la enzima histamina – N – metiltransferasa y el producto es transformado por la monoaminoxidasa (MAO);
- la otra vía es catalizada por la enzima inespecífica diaminoxidasa (DAO).

Los metabolitos (por ambas vías) tienen poca o nula actividad y se excretan por la orina. (3)

## **Funciones de la histamina endógena**

Las actividades fisiológicas de la histamina son:

- ❖ Participar en las respuestas de hipersensibilidad inmediata y alérgicas.
- ❖ Intervenir en la regulación de la secreción de ácido gástrico.
- ❖ Como neurotransmisor en el sistema nervioso central. (3)

La histamina es uno de los mediadores almacenados en las células cebadas, su liberación como consecuencia de la interacción del antígeno con los anticuerpos IgE en la superficie de dicha célula interviene decisivamente en las respuestas de hipersensibilidad inmediata y alergias. Las acciones de la histamina sobre músculo liso de bronquios y de vasos sanguíneos explican en parte los síntomas de la reacción alérgica. La histamina interviene de manera importante en la regulación de ácido gástrico. (3)

Con la activación de las células cebadas se liberan una gama de mediadores de la inflamación. Se debe tener presente que las células cebadas secretan muy diversos compuestos inflamatorios además de la histamina y cada uno de ellos contribuye en medida diferente a los síntomas principales de la respuesta alérgica: constricción bronquial, hipotensión arterial, aumento de la permeabilidad capilar y formación de edema. (3)

Innumerables sustancias, que incluyen un número grande de fármacos, incitan la liberación de la histamina de las células cebadas en forma directa y sin sensibilización previa. Esta respuesta puede surgir tras la inyección intravenosa de algunos tipos de sustancias; entre ellas están amidas, amidinas, compuestos de amonio cuaternario y de piridinio, piperidinas, alcaloides y antibióticos básicos. La tubocurarina, succinilcolina, morfina, medios de contraste radio opacos, y algunos expansores plasmáticos tipo clorhidrato pueden desencadenar la liberación de la histamina. (3)

## **Efectos farmacológicos de la histamina sobre los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>**

### **1. Aparato cardiovascular**

La histamina dilata los vasos sanguíneos más delgados, con lo cual hay hiperemia, disminución de la resistencia periférica total e hipotensión arterial. (3)

#### *a-Vasodilatación:*

La vasodilatación es una característica de la histamina en el árbol vascular, la respuesta difiere en la sensibilidad a la histamina, la duración del efecto y el mecanismo de producción. Los receptores H<sub>1</sub> poseen mayor afinidad por la histamina y median una respuesta dilatadora de inicio relativamente rápida pero breve; a diferencia, la activación de los receptores H<sub>2</sub> genera dilatación que aparece con mayor lentitud y es más sostenida. (3)

Los receptores H<sub>2</sub> se sitúan en las células de músculo liso de vasos y los efectos dilatadores producidos por su estimulación son mediados por AMPc; los receptores H<sub>1</sub> se encuentran en las células endoteliales y su estimulación hace que se formen sustancias vasodilatadoras locales. (3)

#### *b- Hiperpermeabilidad capilar*

El efecto clásico de la histamina en los vasos finos es consecuencia de la salida de proteínas plasmáticas y líquido hacia los espacios extravasculares, incremento del flujo de linfa y su contenido proteínico, y como consecuencia la formación de edema. (3)

La mayor permeabilidad surge por efecto de la histamina sobre las venillas poscapilares, en las cuales la amina en cuestión hace que se contraigan las células endoteliales y así se separan las membranas limitantes para dejar al descubierto la membrana basal, que es totalmente permeable a la proteína y al líquido plasmático. Los espacios entre las células endoteliales dejan pasar también células circulantes que son reclutadas a los tejidos durante la respuesta de las células cebadas. El reclutamiento de leucocitos circulantes es estimulado por la regulación aditiva de la adherencia de leucocitos, mediada por receptores H<sub>1</sub>. (3)

#### *c-Respuesta triple*

La histamina desencadena el fenómeno característico conocido como respuesta triple, que consiste en:

- 1- Una zona de rubor localizado que se extiende en un radio de milímetros, surge en término de segundos y alcanza su máximo en un minuto aproximadamente; es consecuencia de la vasodilatación.
- 2- Hiperemia más intensa o eritema que se extiende en promedio 1 cm o más allá de la zona de rubor original, surge con mayor lentitud. La hiperemia es consecuencia de la estimulación de los reflejos axónicos, inducido por la histamina que ocasiona de manera indirecta la vasodilatación.
- 3- Una roncha o pápula aparece luego de uno o dos minutos, ocupa la misma área que la zona pequeña de eritema. La pápula refleja la capacidad de la histamina de causar edema. (3)

## 2. Choque histamínico

La histamina aplicada a dosis grandes o liberada durante la anafilaxia sistémica, ocasiona una disminución progresiva y profunda de la presión arterial. Conforme se dilatan los vasos finos, atrapan gran cantidad de sangre; al aumentar la permeabilidad, sale plasma de circulación. Por tanto disminuye el volumen sanguíneo eficaz, el retorno venoso y también en gran medida el gasto cardíaco. (3)

## 3. Corazón

La histamina genera efectos en el corazón que incluyen contractibilidad y fenómenos eléctricos. Intensifica la fuerza de contracción en los músculos de aurículas y ventrículos al estimular la penetración del ión calcio, y acelera la frecuencia cardíaca al volver más rápida la despolarización diastólica en el nodo sinoauricular. También torna lenta la conducción auriculoventricular, intensifica el automatismo y a dosis altas puede desencadenar arritmia. (3)

## 4. Músculo liso extravascular

La histamina puede producir contracción o relajación el músculo liso; la contracción se debe en su mayor parte a la activación de los receptores  $H_1$ , la relajación se debe a la activación de los receptores  $H_2$ . Dosis minúsculas de histamina desencadenan broncoconstricción intensa en los pacientes asmáticos o con otras neumopatías. (3)

### *a-Glándulas exocrinas*

La histamina es un regulador fisiológico importante de la secreción de ácido por el estómago; este efecto es mediado por el receptor  $H_2$ . (3)

### *b-Terminaciones nerviosas: dolor, prurito y efectos indirectos*

La histamina estimula terminaciones nerviosas de diverso tipo. Si es liberada en la epidermis, genera prurito; en la dermis, desencadena dolor a veces acompañado de prurito. En la periferia los receptores neuronales de histamina por lo común son de tipo  $H_1$ . (3)

La histamina activa las fibras nerviosas que transmiten el dolor, libera neuropéptidos vinculados al dolor, y es dolorosa cuando se inyecta en la piel. Los agonistas de histamina imitan estos efectos, lo que sugiere que la histamina juega un papel en la mediación de la transducción de señal del daño tisular u otros estímulos de dolor. Algunos antagonistas del receptor de histamina  $H_1$  y otros antihistamínicos son analgésicos en modelos preclínicos o clínicos. Los sitios potenciales de acción de estos agentes incluyen el cerebro, médula espinal, y algunos en subtipos específicos de receptores de histamina podrían estar involucrados. Sin embargo, es posible que otros mecanismos expliquen este efecto analgésico. (23)

## **Actividad de la histamina relacionada a asma**

En grados variables, la histamina parece estar involucrada en la fisiopatología del asma. En las vías aéreas los mastocitos disparan la liberación de histamina por una variedad de estímulos. Por unión a los receptores  $H_1$ , la histamina estimula a los nervios parasimpáticos y produce contracción del músculo liso, debido a una estimulación directa del músculo y por estimulación indirecta de los nervios aferentes de las vías aéreas. La histamina también incrementa la permeabilidad vascular mediante dilatación venular y creación de poros interendoteliales. Este proceso facilita el movimiento de las proteínas del plasma y leucocitos en el espacio extravascular. La histamina es también quimiotáctica para eosinófilos y neutrófilos. (17)

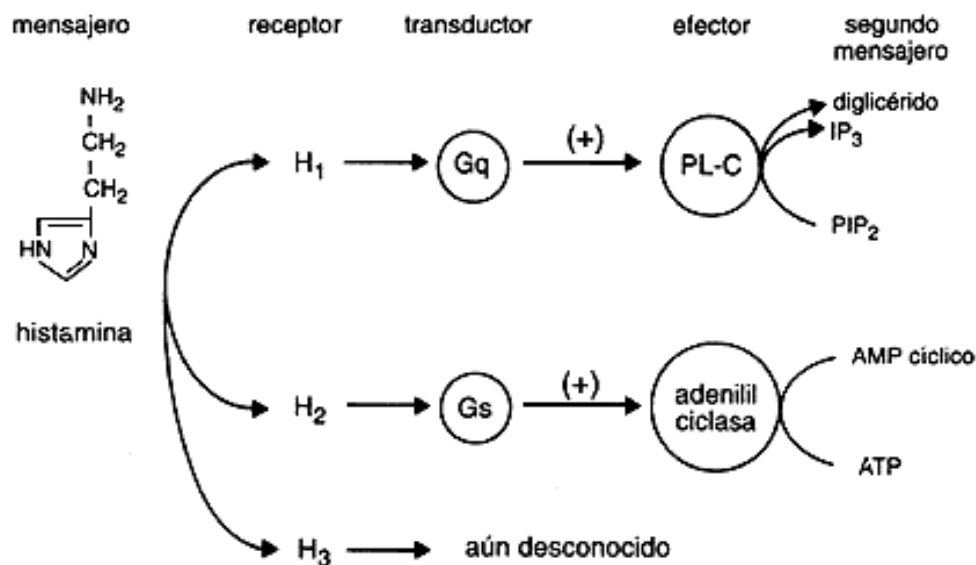


Se ha observado un incremento de la concentración de histamina en lavados de fluidos broncoalveolares en pacientes con rinitis alérgica y asma alérgica. La concentración de histamina en fluidos broncoalveolares también se incrementa después de la inducción de un antígeno en broncoespasmos agudos. (17)

### Mecanismo de acción de la histamina

Los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la Proteína G. Los receptores H<sub>1</sub> se encuentran acoplados a fosfolipasa C y su activación hace que se forme IP<sub>3</sub> (inositritrifosfato) y diacilglicérols a partir de los fosfolípidos de la membrana celular. El IP<sub>3</sub> ocasiona liberación rápida de iones calcio desde el retículo endoplásmico, los diacilglicérols activan la proteinquinasa C, en tanto que el calcio activa a las proteinquinas que dependen de calcio/calmodulina y fosfolipasa A<sub>2</sub> en la célula blanco, para generar la respuesta característica. Los receptores H<sub>2</sub> guardan relación con la estimulación de la adenil ciclasa y por consecuencia, con la activación de la proteinquinasa dependiente de AMPc en la célula blanco. (3)

Figura N° 1: Sitios de acción de la histamina y sus segundos mensajeros.



## CAPITULO II

### TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD

#### *Alergia*

El término alergia o hipersensibilidad denota un estado en el cual la respuesta inmune produce una reacción exagerada o inapropiada y nociva para el huésped. (1, 7) Es una reacción mediada inmunológicamente, por anticuerpos IgE, ante un antígeno extraño (alergeno) que origina inflamación tisular y disfunción de órganos (2), lo que puede ser local o sistémico. (1)

Los principios básicos de la terapéutica para la alergia son:

- a) evitar el alergeno
- b) terapéutica sintomática
- c) inmunoterapia. (2,15)

Por lo general estas reacciones se dan después de un segundo contacto con un antígeno específico, el primer contacto es un evento preliminar necesario, que induce la sensibilización a ese alérgeno. (1)

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en cuatro tipos:

#### **TIPO I: hipersensibilidad inmediata (anafiláctica)**

Se manifiesta en las reacciones tisulares que ocurren en los primeros minutos después de que el antígeno se combina con un anticuerpo compatible (1). Este tipo de hipersensibilidad está mediada por inmunoglobulina E (IgE), presente en patologías como asma alérgica, rinitis alérgica y anafilaxis (1).

A este tipo de hipersensibilidad pertenecen las siguientes patologías:

➤ **Atopia:** es un grupo de enfermedades (rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, gastroenteropatía alérgica y otras) que se presentan en ciertas personas con una tendencia hereditaria a desarrollar anticuerpos IgE (aumento de los títulos) contra múltiples alérgenos ambientales orgánicos comunes (2); más de una de estas enfermedades pueden presentarse en el mismo paciente alérgico. La predisposición es claramente genética, pero los síntomas se dan por exposiciones ambientales. (4)

- **Rinitis alérgica:** se caracteriza por un cuadro de estornudos, rinorrea, obstrucción de las vías nasales, lagrimeo, prurito conjuntival y faringeo. Por lo general tiene carácter estacional ya que se relaciona con el polen que se encuentran en el aire, pero pueden haber otros mecanismos etiológicos; puede ser perenne si el entorno de exposición es crónico. (4,15)

- **Dermatitis atópica:** es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel; es la manifestación cutánea del estado atópico (la mayoría de los pacientes tienen una historia familiar de asma, fiebre del heno y/o dermatitis). Estos pacientes tienen una piel seca pruriginosa, respuestas vasculares cutáneas anómalas y en algunos casos concentración elevada de IgE sérica. La dermatitis atópica afecta comúnmente las áreas antecubital y poplitea, también incluye la cara, manos y pies. El prurito aumenta cuando el paciente está bajo estados de estrés emocional o ambiental. El prurito puede resultar en dificultad para dormir; el rascarse continuamente puede provocar una infección bacteriana o por el virus herpes simple (4,30).  
La dermatitis atópica afecta de un 3-5% de la población de países industrializados; es particularmente común en la niñez; aparentemente puede haber predisposición genética a la enfermedad. Los pacientes que padecen de dermatitis atópica generalmente presentan antecedentes de padecer otros desordenes alérgicos como rinitis alérgica, asma o urticaria. (30)  
Otro aspecto de este desorden es la presencia de niveles elevados de histamina en las lesiones de la piel y de las concentraciones séricas de los pacientes durante los episodios de exacerbación de la enfermedad. La presencia demostrada de la histamina en las lesiones de los pacientes con dermatitis atópica es una de las razones para la eficacia de los antihistamínicos en esta condición. (30)
- **Urticaria:** afecta solo a la porción superficial de la dermis y origina pápulas bien circunscritas con bordes eritematosos, elevados y serpiginosos, con un centro blanquecino que puede coalescer y formar ronchas gigantes. (4)  
La urticaria solar es una forma poco común de esta enfermedad, puede ser persistente y severamente deshabilitante. El tratamiento apropiado de la urticaria solar incluye protectores solares, plasmaferesis o fotosensibilización; los antihistamínicos disminuyen los síntomas. (30)
- **Asma:** es una enfermedad de las vías respiratorias superiores que se caracteriza por un aumento de la respuesta del árbol traqueobronquial a múltiples estímulos. Fisiológicamente, se manifiesta por un estrechamiento generalizado de las vías respiratorias, que puede sanar de forma espontánea o con tratamiento, clínicamente por paroxismos de disnea, tos y sibilancias. Es episódica, o sea las exacerbaciones agudas se intercalan con periodos asintomáticos, las crisis varían en duración desde minutos hasta horas, pueden haber periodos donde el paciente se recupera clínicamente o bien tener crisis diarias. (4)
- **Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca):** es una inflamación del parénquima pulmonar mediada inmunológicamente, que afecta a las paredes alveolares y vías respiratorias terminales, secundaria a la inhalación repetida por el huésped susceptible de diversos polvos y otros agentes orgánicos. (4)

➤ **Anafilaxis:** algunos alérgenos (medicamentos, insecticidas, alimentos), inducen una respuesta de anticuerpos IgE que causa la liberación de células cebadas las que originan anafilaxis sistémica. (2)

**TIPO II:** es una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpo - antígeno, intervienen las inmunoglobulinas IgG o IgM, por ejemplo: anemia hemolítica o enfermedad hemolítica Rh. (1,2)

**TIPO III:** hipersensibilidad mediada por un complejo antígeno-anticuerpo, interviene la inmunoglobulina G (IgG), por ejemplo: la enfermedad del suero y reacción de Arthus. (2)

**TIPO IV:** esta mediada por linfocitos T cooperadores, no por anticuerpos, por ejemplo: dermatitis por contacto, reacción a la tuberculina. (1, 2)

## CAPITULO III

### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>1</sub>

Todos los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de la histamina con los receptores H<sub>1</sub>. (3, 25) Sin embargo, su acción no es del todo selectiva porque inhiben también con frecuencia receptores colinérgicos periféricos y centrales, receptores serotoninérgicos y otros, y ejercen otras acciones farmacológicas con utilización terapéutica o con consecuencia adversas. (25)

A semejanza de la histamina, muchos de los antagonistas de receptores H<sub>1</sub> contienen una fracción etilamina sustituida. (3)

Los antagonistas de receptores H<sub>1</sub> son útiles en el tratamiento de diversas reacciones de hipersensibilidad inmediata. La mayor utilidad la tienen en cuadros agudos de alergia que incluyen como manifestaciones iniciales síntomas de rinitis, urticaria y conjuntivitis (3).

#### Clasificación

Los antihistamínicos se clasifican de acuerdo a su permeabilidad en el SNC en fármacos de primera y segunda generación. (7)

#### Primera generación

Los antihistamínicos de primera generación son estructuralmente similares a la histamina y fácilmente cruzan la barrera hematoencefálica, produciendo a nivel del SNC sedación y/o alteración de la función cognitiva. (17, 32) A dosis terapéuticas, ellos se dirigen a ocupar más de los receptores H<sub>1</sub> del SNC y bloquear la histamina endógena en esos sitios. (32)

○ Etanolaminas: tienen gran actividad antimuscarínica y tienden a producir sedación. La mitad de los pacientes que reciben la dosis usual muestra somnolencia, con la ventaja de que producen mínimos efectos gastrointestinales. (3, 7). Ejemplos

- carbinoxamina,
- clemastina,
- dimenhidrinato,
- difenhidramina,
- doxilamina (5).

○ Etilendiaminas: son antihistamínicos selectivos de receptores H<sub>1</sub>; los efectos sobre el SNC son débiles, causan sedación moderada y algunos son bastante específicos; son comunes los efectos gastrointestinales y la sensibilización de la piel. (3, 7) Ejemplos

- pirlamina,
- tripelenamina (5).

○ Alquilaminas: incluye algunos de los de los antagonistas de H<sub>1</sub> más potentes. No tienen tanta tendencia a producir somnolencia, sin embargo una parte importante de los pacientes presentan sedación. Paradójicamente pueden producir estimulación sobre el SNC, especialmente en niños. (5,7). Ejemplos:

- maleato de clorfeniramina,
- maleato de bromofeniramina (3).

○ Piperazinas: este grupo de antihistamínicos poseen sedación y efecto antiemético moderado (7); la clorciclizina tiene una acción más duradera y tiene una incidencia menor de somnolencia. La hidroxicina es un compuesto de larga acción que se utiliza ampliamente en alergias cutáneas, tiene gran actividad como depresor del SNC, lo que puede contribuir a la acción antipruriginosa. (3) Ejemplos:

- clorhidrato de hidroxicina,
- pamoato de hidroxizina,
- clorhidrato de ciclizina,
- lactato de ciclizina,
- clorhidrato de meclizina (3).

○ Fenotiazinas: la mayoría de los pertenecientes a este grupo son antagonistas H<sub>1</sub>, pero también poseen actividad anticolinérgica. Por ejemplo, la prometazina genera importantes efectos sedantes y sus congéneres se utilizan más bien por sus efectos antieméticos. (3) Tienen efecto significativo sedante, y efectos antieméticos y antimuscarínicos pronunciados; con ellos han ocurrido reacciones de fotosensibilidad. (7)

### **Fármacos de segunda generación**

Entre los antihistamínicos de segunda generación están: loratadina, azelastina, cetirizina, astemizol y terfenadina. Estos antihistamínicos son moléculas lipofóbicas, de alto peso molecular que no cruzan fácilmente barrera hematoencefálica. (17,32). Tiene considerablemente baja afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos y  $\alpha$ -adrenérgicos lo que podría ser un factor contribuyente a su menor incidencia de efectos adversos. (32)

- Alquilaminas: la acrivastina pertenece a éste grupo. (3)
- Piperazinas: a éste grupo pertenece la cetirizina, un metabolito activo de la hidroxizina, que no penetra en forma importante al SNC por lo que tiene menor efecto sedante. (3)
- Piperidinas: en esta categoría se incluyen la terfenadina, astemizol, clorhidrato de levocabastina y loratadina (algunos artículos lo clasifican como de “tercera generación”). (3,5) Son altamente selectivos por receptores H<sub>1</sub> y no tienen efectos anticolinérgicos significativos, no penetran en el SNC de forma importante; esto explica la baja incidencia de efectos secundarios importantes. (3) Otros derivados de este grupo son: azatadina, fenindamina, ciproheptadina, difenilpiralina. (5)

### “Tercera generación”

En la actualidad se habla de la nueva generación de antihistamínicos. Algunos de los medicamentos pertenecientes a esta generación ya están en el mercado y otros se encuentran en investigación. Estos son metabolitos activos y enantiómeros de los antihistamínicos de segunda generación como la levocetirizina, fexofenadina, desloratadina, y en estudio se encuentra el tecastemizol; respectivamente son metabolitos de la cetirizina, terfenadina, loratadina y astemizol. (34,35)

Algunos artículos manifiestan que ésta nueva generación de fármacos bloquean tanto a los receptores H<sub>1</sub> como los H<sub>2</sub> y además modifican los efectos de los leukotrienos. Con éste grupo se ha tratado de disminuir los efectos secundarios más que mejorar la eficacia. Por ejemplo, la fexofenadina y la desloratadina asocian su incidencia de sedación con la del grupo placebo. (34)

No existen, por el momento, literatura o estudios publicados que comparen la eficacia de los antihistamínicos de “tercera” generación con sus compuestos padres de la segunda generación. (34)

La terfenadina se metaboliza a fexofenadina, éste último tiene menor biodisponibilidad vía oral que la terfenadina. Por su parte la desloratadina es más potente que la loratadina con respecto al bloqueo de los receptores H<sub>1</sub>; tiene muy pocas interacciones con otras drogas, no tiene interacción con las comidas y tiene una farmacología más lineal. Estudios sugieren que el beneficio clínico en el tratamiento del asma estacional asociado con rinitis alérgica puede ser comparado con el montelukast. (34)

La levocetirizina contiene sólo la forma activa; los datos sugieren eficacia comparativa entre los dos agentes levocetirizina y cetirizina. No hay datos que sugieran que el agente nuevo levocetirizina es más segura que el agente viejo cetirizina, con respecto a sedación y deterioro psicomotor. (34)

El tecastemizol, previamente conocido como norastemizol, es un metabolito del aztemizol. Esta droga tiene la ventaja sobre el aztemizol de no tener toxicidad cardiaca a dosis normales y no induce aumento de peso, según datos obtenidos en animales. (34)

El tecastemizol tiene mayor afinidad (10 veces más) por receptores H<sub>1</sub> que los antihistamínicos disponibles en el mercado. Debido a lo anterior se requiere una dosis 20 veces más pequeña de tecastemizol para obtener los mismos efectos que el astemizol, según estudios con animales de laboratorio. Este medicamento ha resultado seguro con respecto a la prolongación del intervalo QT, a dosis inclusive 10 veces mayores a la recomendada no se observó un aumento de éste intervalo. (35)

### Mecanismos de acción de los antihistamínicos

- **Antialérgico:** los antihistamínicos son usados en el tratamiento de alergias porque actúan compitiendo con la histamina por los sitios de los receptores H<sub>1</sub> en las células efectoras. Los diferentes antihistamínicos antagonizan en grado diferente el efecto farmacológico de la histamina, también tienen efectos anticolinérgicos, lo que provee sequedad en la mucosa nasal. Los derivados etanolamínicos muestran mucha actividad anticolinérgica, más que otros antihistamínicos. El astemizol, loratadina, terfenadina y desloratadina, no tienen actividad anticolinérgica significativa; la cetirizina tiene la mínima actividad anticolinérgica. (3,5)
- **Antiemético:** el mecanismo por el que los antihistamínicos funcionan como agentes antieméticos, anti- enfermedades locomotoras y agentes antivértigos, no se conocen aún, pero puede estar relacionado con sus acciones centrales anticolinérgicas. La disminución de la actividad vestibular y depresora de la función del laberinto y acción en la zona medular quimiorreceptiva del gatillo pueden estar involucrados en la acción antiemética. (5) El dimenhidrinato y la meclizina son útiles

en perturbaciones vestibulares como la enfermedad de Meniere y otros vértigos verdaderos; sólo la prometazina es eficaz contra la náusea y el vómito después del uso de quimioterapia. (3)

- Sedante – hipnótico, ansiolítico: muchos antihistamínicos cruzan la barrera hematoencefálica y producen sedación. (3,5) La sedación se da por inhibición de la histamina N – metiltransferasa y bloqueo de los receptores histaminérgicos centrales. El antagonismo de otros receptores en el SNC tales como serotonina, acetilcolina (Ach), y estimulación alfaadrenérgica, pueden estar involucrados. (5) La depresión central puede ser no significativa con astemizol, cetirizina (en bajas dosis), loratadina, desloratadina y terfenadina (2,3,5), estos pueden enlazar preferencialmente a los receptores H<sub>1</sub> periféricos y no a los receptores H<sub>1</sub> del SNC. (5) Las actividades sedante y ansiolítica leve de la difenhidramina y la hidroxizina hacen que se usen como ansiolíticos leves, esto debido a que ejercen cierta actividad supresora en algunas regiones del área subcortical en el SNC (3, 5); estos no son depresores corticales (5).
- Estimulante de apetito: la ciproheptadina compite con el receptor de serotonina, bloqueando la respuesta de la serotonina vascular, intestinal y otros músculos lisos. La estimulación del apetito es posible mediante la alteración la actividad de la serotonina en el centro del apetito en el hipotálamo. (5, 32)
- Antiasmático: en el árbol vascular, los antagonistas de H<sub>1</sub> inhiben los efectos vasoconstrictores de la histamina y en cierta medida, los efectos vasodilatadores más rápidos mediados por dichos receptores en las células endoteliales. (3) El astemizol, la cetirizina, la loratadina y la terfenadina han mostrado que pueden causar broncodilatación, lo que se ve favorecido también al bloquear la histamina (la cual produce broncoconstricción). Además la loratadina, el astemizol y la terfenadina han sido usados para disminuir el broncoespasmo inducido por el ejercicio y por la hiperventilación. La cetirizina no ha mostrado ser eficaz uniformemente en la prevención de alergias o broncoconstricción inducida por ejercicio, sin embargo, para que la inhibición de la fase eosinofílica sea adecuada, esta ha mostrado ser más efectiva a altas dosis que otros antihistamínicos en reducir los síntomas del asma alérgica. (5) Efectos beneficiosos variables fueron observados con los antihistamínicos antiguos en el tratamiento del asma. La prometazina intravenosa suprimía o deprimía la función del pulmón después de la inhalación de histamina. La clorfeniramina inhalada demostraba eficacia excepto cuando era poco tolerada con reacción irritante. Pero en general se aceptaba que los antihistamínicos no tenían valor para el tratamiento del asma. Estudios consultados establecen que los antihistamínicos de segunda generación no tienen un rol como agentes únicos para el tratamiento del asma. (17)
- Analgésico: desde finales de 1930 se descubre que la histamina es un mediador del dolor cutáneo. Esto ha determinado subsecuentemente que la histamina, un constituyente de casi todas las células, excita los nociceptores polimodales y produce dolor cuando se inyecta en la piel humana. La respuesta hipernociceptiva hacia algunos agonistas altamente selectivos de los receptores de histamina H<sub>1</sub> y la habilidad de algunos antihistamínicos para reducir el dolor inducido por la histamina en modelos experimentales, sugiere que la histamina juega un papel importante en el proceso fisiológico involucrado en el dolor. (23)  
Varios antihistamínicos producen un efecto antinociceptivo en algunos modelos animales de dolor. Algunos de los que reportan el efecto antinociceptivo son: difenhidramina, orfenidramina, hiroxizina, prometazina, feniltoloxamina. (23)



En general, ha sido reportado que los antihistamínicos son antinociceptivos en muchos tipos de pruebas, excepto en la prueba tail-flick. Se ha propuesto que el efecto analgésico de la histamina ocurre a bajas dosis actuando en receptores presinápticos (la acción antinociceptiva es producida en receptores postsinápticos). La evidencia incluye el descubrimiento de que el agonista del receptor presináptico H<sub>3</sub> (R)- $\alpha$ -metilhistamina es hiperanalgésico, y el antagonista del receptor presináptico H<sub>3</sub> tioperamida es antinociceptivo. (23)

Múltiples mecanismos de acción han sido propuestos para describir los efectos antinociceptivos observados. Entre los mecanismos propuestos están:

⇒ Posible interacción del fármaco con sitios de los receptores opiáceos, sin embargo antihistamínicos que carecen de tal acción, como la tripeleennamina, son antinociceptivos. Además éste efecto no se ve bloqueado por el opiáceo antagonista naloxona.

⇒ Una acción en los autoreceptores presinápticos de histamina, con la consecuente inhibición de la liberación de histamina

⇒ Otro mecanismo propuesto involucra la neurotransmisión colinérgica, adrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica, la acción antiinflamatoria o espasmolítica, o un efecto en los nucleótidos cíclicos.

Sin embargo aún no se ha establecido un mecanismo definitivo. (23)

La antinocicepción ha sido demostrada con los antagonistas de H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub> que atraviesan la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la comparación de la antinocicepción inducida por cimetidina, con una estructura análoga desprovista de una afinidad significativa hacia la histamina, sugiere que otro mecanismo además del bloqueo del receptor de histamina está involucrado. Las fuerzas antinociceptivas de los antagonistas H<sub>2</sub> y antagonistas H<sub>3</sub> no tiene correlación con la afinidad por los receptores H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> o H<sub>3</sub>. (23)

Algunos estudios han encontrado un efecto analgésico, o un aumento en la analgesia inducida por opiáceos, producidos por el uso concomitante de antihistamínicos en humanos voluntarios o en pacientes. Sin embargo, otros estudios no han demostrado lo mismo, aún utilizando aparentemente los mismos modelos clínicos y medidas de evaluación. Al menos dos factores podrían influir: los primeros antihistamínicos tenían propiedades sedantes lo cual pudo haber contribuido al efecto analgésico; y que los fármacos tienen efectos en múltiples sistemas de neurotransmisores. Por lo tanto se ha hecho énfasis en el uso de antihistamínicos en combinación con analgésicos establecidos, más que el uso de la monoterapia con antihistamínicos para el dolor. (23)

Se ha investigado el efecto antinociceptivo producido por la combinación de antagonistas de receptores de histamina con analgésicos. Ejemplos de estas combinaciones incluyen: antihistamínicos con morfina en conejos, antagonistas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> con opiáceos en ratones y ratas; difenhidramina con morfina en ratas; antagonistas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> con morfina en ratones, entre otros. Desafortunadamente, estos estudios no utilizaron rigurosas pruebas estadísticas para apoyar las afirmaciones de las interacciones sinérgicas antinociceptivas. (23)

Algunos de los antihistamínicos muestran una eficacia analgésica; los esfuerzos en las investigaciones están dirigidos hacia el descubrimiento de los mecanismos de acción analgésica de estas sustancias y sus sitios de acción (se sospecha que estos sitios son la médula espinal y el cerebro). Sin embargo, es posible que la acción analgésica de los antihistamínicos no se deba a los receptores asociados a histamina, sino más bien a otras propiedades farmacológicas, aún no identificadas, de estos compuestos. (23)

- Antidiscinético: la acción de la difenhidramina en las primeras etapas de Parkinson, diskinesias inducidas por drogas (por ej. Fenotiazinas), esta relacionada con la inhibición central de las acciones de la acetilcolina, mediada por receptores muscarínicos (acción anticolinérgica). (3,5)

## Aplicaciones terapéuticas

Los antagonistas de receptores H<sub>1</sub> tienen un sitio establecido y útil en el tratamiento sintomático de diversas reacciones de hipersensibilidad inmediata. Además, las propiedades de algunos de los fármacos de esta serie en el sistema nervioso central se han aprovechado en terapéutica para suprimir la cinetosis o para lograr sedación.

**1-Cuadros alérgicos**: los antagonistas de H<sub>1</sub> se utilizan con gran frecuencia en procesos de tipo alérgico exudativo. (25) En los tipos agudos de alergia que incluyen como manifestaciones iniciales síntomas de rinitis, urticaria y conjuntivitis, su efecto se limita a los síntomas atribuibles a la histamina liberada por la acción antígeno – anticuerpo. (3,13)

- En el asma bronquial, los antihistamínicos tienen poco efecto beneficioso y no son eficaces como fármacos únicos, se utilizan como tratamiento adjunto. (3,5, 25) La coexistencia de rinitis alérgica con asma es ampliamente reconocida por clínicos. La histamina, un mediador común de ambas enfermedades, tiene un rol sustancial en la fisiopatología del asma, por su capacidad de producir contracción del músculo liso y promover la permeabilidad vascular. Los antihistamínicos de segunda generación tienen un efecto modesto en atenuar el broncoespasmo inducido por la histamina, aire frío, ejercicio, o broncoprovocación por alergenitos. Estudios han demostrado que controlar la rinitis alérgicas con antihistamínicos tienen un efecto pequeño indirecto en mejorar los síntomas del asma (17).

El asma inducida con ejercicio (EIA) se define como la reducción del 15% o más en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV) después del ejercicio, y se conoce que ocurre en el 70-80% de los niños asmáticos. (21)

Aparentemente no hay un rol en el uso de antagonistas de la histamina en individuos con asma leve que se ejercitan durante cinco minutos. Los descubrimientos negativos se basan en muchos de los estudios que han fallado al identificar la histamina directamente después del ejercicio. (20) Otros estudios, sin embargo, han demostrado un efecto benéfico de la loratadina contra el asma inducido por el ejercicio, cuando ésta es más severa. Dada ésta información, se puede sugerir que antes de abandonar el concepto de histamina como mediador del EIA, habría que asegurarse que los estímulos de deshidratación producto del ejercicio son suficientes para causar la liberación de histamina de las células de mastocitos. (20)

Recientes estudios han mostrado que la loratadina produce leve broncodilatación, y es efectiva en el tratamiento a largo plazo del asma alérgica. La loratadina es de larga duración, muy selectiva por el receptor de histamina H<sub>1</sub>, y posee alguna actividad antiinflamatoria. Además protege contra la histamina que induce broncoconstricción e inhibe las fases temprana y tardía de obstrucción de vías aéreas en el asma inducida por alergenitos. (21)

En un estudio realizado en once niños a los que se les administraba a un grupo placebo, y al otro grupo 10mg de loratadina vía oral una vez al día durante tres días; determinó que la loratadina redujo significativamente el FEV, después del ejercicio en dos, cinco, diez, quince y treinta minutos, comparado con el placebo. Se estableció como conclusión, que la loratadina **reduce, pero no previene**, el asma inducida por ejercicio en niños. (21)

Otro estudio realizado, en el que se comparaba la eficacia del montelukast como monoterapia y la combinación del montelukast con la loratadina en pacientes asmáticos, demostró que la combinación de montelukast y loratadina administrado por 2 semanas, producía una significativa mejoría del control de los síntomas, en comparación con la que presentó el montelukast solo. (18)

- En reacciones anafilácticas, en que intervienen de manera importante autocoides distintos a la histamina, la terapéutica se basa principalmente en la adrenalina y el cortisol; los anti H<sub>1</sub> tienen solo una participación secundaria y coadyuvante. (3,7,13,25) En las reacciones moderadas los antihistamínicos sirven para controlar la urticaria, el edema y el prurito; pueden prevenir la hipotensión, pero una vez que se ha desarrollado, su efecto es escaso. (25) Se utilizan como terapia adjunta a epinefrina y otros medicamentos establecidos en el tratamiento de anafilaxis y reacciones anafilácticas. (5)
- Se indican como tratamiento y prevención de la rinitis alérgica estacional, rinitis vasomotora y conjuntivitis alérgica (fiebre del Heno, polinosis), y otras alergias de las vías respiratorias. Estos fármacos alivian los estornudos, rinorrea y el prurito de los ojos, vías respiratorias y faringe, pero no mejoran la congestión. (3, 5,13,25, 28) Son menos útiles en las rinitis perenne, ya que en estos cuadros predomina el componente congestivo. (25)

La rinitis alérgica requiere intervención activa para aliviar los síntomas, los cuales producen una gran incomodidad para los pacientes. Dos de los tratamientos farmacológicos más comúnmente utilizados en la rinitis alérgica hasta la fecha, son los glucocorticoides nasales y los antihistamínicos orales, los cuales han estado disponibles durante varias décadas. (18)

Numerosos mediadores han sido implicados en la patogénesis de la rinitis alérgica, dos de los más abundantes son la histamina y los leucotrienos de cisteína. Antagonistas específicos que influyen en ambos mediadores están disponibles, pero el efecto de los antileucotrienos sólo ha sido documentado para el tratamiento del asma. Un estudio indica que en pacientes con rinitis alérgica, un antagonista del receptor de leucotrienos, el zafirlukast, tiene efecto moderado en los síntomas de rinitis aguda. Sin embargo, el tratamiento con zafirlukast durante la estación de polen provee una significativa menor efectividad en comparación con tratamientos con glucocorticoides nasales (dipropionato de beclometasona) en la reducción de los síntomas de rinitis alérgica inducida por polen. De manera similar, los antihistamínicos son conocidos por proveer un menor alivio de los síntomas, en comparación con los glucocorticoides nasales. (18)

En un reciente estudio en el tratamiento de la rinitis alérgica con administración de un antileucotrieno, montelukast, y un antihistamínico, como la loratadina, se demostró un significativo alivio de los síntomas en comparación con la modesta mejoría de la sintomatología alérgica con cada uno de los tratamientos solos. (18)

Figura N° 2 Niña con rinitis alérgica causada por alergenos.



- Dermatitis atópica así como en ciertos tipos de dermatitis de contacto, su utilidad radica en el alivio del prurito. (3,5,25). En la urticaria crónica no reacciona tan satisfactoriamente, pero se puede obtener algún beneficio en una proporción mediana de pacientes, la combinación de los antagonistas de  $H_1$  y  $H_2$  es eficaz en algunas personas. También son efectivos en cuadros de picaduras de insectos. Es importante reconocer la posibilidad de generar dermatitis alérgica con aplicaciones de los antagonistas  $H_1$ . (3)

Figura N° 3. Dermatitis atópica afectando palmas de las manos en el adulto



Los antihistamínicos de primera generación como la hidroxicina o la difenhidramina han sido prescritos para aliviar el prurito. La segunda generación de antihistamínicos como la cetirizina inhibe la acumulación de eosinófilos. (25)

- La enfermedad del suero, lesiones urticarianas y edematosas se reducen con los antihistamínicos, pero no hay reacción sobre la fiebre y las artralgias, son poco eficaces en las alergias alimentarias. (3,5,13,25)

Figura N°4. Paciente con urticaria debida a alergia a comida, específicamente camarón



- Los fenómenos alérgicos atribuibles a medicamentos mejoran con los antagonistas H<sub>1</sub> y en particular las caracterizadas por prurito, urticaria y angioedema, no obstante, la liberación súbita y explosiva de histamina por lo común obliga a recurrir a la adrenalina y los antihistamínicos tendrían un papel secundario (3,7).

**2-Resfriado común:** los antihistamínicos tienen utilidad para tratar los síntomas del resfriado común ya que aminoran la rinorrea, estornudos y tos; sin embargo los de primera generación producen un efecto secante y sedante que puede ser más nocivo que beneficioso. (3,5,13)

**3-Cinetosis, vértigo y sedación:** el fármaco anticolinérgico, escopolamina, es el fármaco más eficaz para tratar y evitar la cinetosis, pero los antagonistas de H<sub>1</sub> son útiles en muy diversos cuadros más leves y tienen la ventaja de poseer menos efectos adversos. Siempre que sea posible estos fármacos deben administrarse una hora antes para obtener el efecto deseado, la administración una vez iniciada la náusea o el vómito rara vez es beneficiosa. La difenhidramina y el dimenhidrinato están indicados como profilaxis y tratamiento de la cinetosis. Pueden ser útiles el dimenhidrinato y la meclizina, en perturbaciones vestibulares como la enfermedad de Meniere y otros tipos de vértigos verdaderos. Solo la prometazina sirve para tratar la náusea y el vómito causado por quimioterapia o radioterapia contra el cáncer. La tendencia de producir somnolencia de los anti H<sub>1</sub> (primera generación), hace que se les pueda utilizar como hipnóticos. (3, 7,5,13,32)

También se usan como medicamentos adjuntos en analgesia y anestesia. (5,13) La hidroxicina aún se utiliza ampliamente como sedante preoperatorio y como ansiolítico. La pirilamina, doxilamina, y difenhidramina son utilizadas para el alivio del insomnio. La difenhidramina, 6 horas después de una dosis de 50 mg, tiene un efecto sedante comparable con el etanol o el triazolam. (32)

**4-Sistema nervioso central:** Algunas veces los efectos en el SNC de los antiguos antagonistas H<sub>1</sub>, son considerados como terapéuticos. (32) El efecto hipnótico de los antihistamínicos de primera generación depende de su capacidad por atravesar la barrera hematoencefálica. Además, existe cierta relación entre el efecto depresor del SNC y el componente de bloqueo colinérgico que la mayoría de estos fármacos presenta. En niños y a veces en adultos, dosis incluso terapéuticas pueden causar un cuadro de excitación y agitación. A dosis tóxicas producen habitualmente una intensa estimulación, que puede llegar a convulsiones, importante en lactantes y activación de focos epilépticos. (3, 25)

Los antihistamínicos de primera generación, como la hidroxicina, son útiles para el tratamiento de ansiedad, tensión y enfermedades relacionadas a psicosis, también en el síndrome de abstinencia en alcohólicos. (3, 5,13)

Aunque los antagonistas H<sub>1</sub>, tales como clorfeniramina e hidroxicina tengan una larga eliminación por sus valores de vida media y producen bloqueo periférico de H<sub>1</sub> por 24 horas luego de una dosis simple, sus efectos adversos en el SNC pueden disminuir antes de que su bloqueo periférico H<sub>1</sub> disminuya. Algunos médicos por tanto aconsejan que los pacientes usen un antagonista H<sub>1</sub> sedante en una sola dosis al acostarse. Otros médicos aconsejan el uso diario regular de los antagonistas H<sub>1</sub> de primera generación con la expectativa de que ocurra tolerancia a los efectos adversos después de unos pocos días; el problema con esta estrategia es que la tolerancia a los efectos del SNC no necesariamente ocurre. (32)

**5-Otros usos:** los antihistamínicos se usan para el tratamiento del parkinsonismo o reacciones extrapiramidales. La difenhidramina puede utilizarse para revertir los efectos extrapiramidales causados por las fenotiazinas, también se usa en las primeras etapas del parkinsonismo por sus acciones anticolinérgicas. (3, 5,13) También se usan como estimulantes del apetito principalmente en niños (5); la ciproheptadina inhiben efectivamente la actividad de la histamina y de la 5-hidroxitriptamina (serotonina), causando estimulación del apetito y como consecuencia un aumento de peso. (32)

Se han utilizado en el tratamiento del dolor de cabeza causado por problemas vasculares, por ejemplo migraña y cefalalgia por histamina. (5,13)

Otros como la prometazina, tienen la habilidad de bloquear receptores alfa-adrenérgicos y producir efectos anestésicos locales. (32)

Tabla N°1 Comparación de la intensidad de los efectos farmacológicos de los antihistamínicos.

Antihistamínico	Efectos sedativos	Actividad antihistamínica	Actividad anticolinérgica	Efecto antiemético
Clemastina	++	+ a ++	+++	++ a +++
Difenhidramina	+++	+ a ++	+++	++ a +++
Tripelenamina	++	+ a ++	+/-	----
Bromofeniramina	+	+++	++	----
Clorfeniramina	+	++	++	----
Dexclorfeniramina	+	+++	++	----
Prometazina	+++	+++	+++	++++
Hidroxicina	+++	++ a +++	++	+++
Azatadina	++	++	++	----
Ciproheptadina	+	++	++	----
Fenindamina	+/-	++	++	----
Azelastina	+/-	++ a +++	+/-	----
Cetirizina	+/-	++ a +++	+/-	----
Fexofenadina	+/-	----	+/-	----
Loratadina	+/-	++ a +++	+/-	----

Nota: +++++ Muy alto  
 +++ Alto  
 ++ Moderado  
 + Bajo  
 +/- De bajo a nulo  
 ---- No hay datos

## Dosificación

Tabla N°2. Dosis de los antihistamínicos en adultos. (3,5,7,13,14,33)

<b>Antihistamínico</b>	<b>Dosis en adultos por día</b>
Meclizina	-Mareo por movimiento: 12.5-25mg una hora antes del viaje, repetir dosis cada 12-24 horas si es necesario. Dosis de hasta 50mg pueden ser necesarias. -Vértigo: 25-100mg por día dividido en varias dosis.
Ketotifeno	-Prurito por conjuntivitis alérgica: 1 gota en el ojo afectado cada 8-12 horas (niños >3 años y adultos)
Levocabastina	-Prurito por conjuntivitis alérgica: 1 gota en el ojo afectado 4 veces al día por un max de 2 semanas
Astemizol (fuera del mercado en USA)	-Rinitis y conjuntivitis alérgica, y urticaria: 10mg una vez al día
Cetirizina	5 – 10mg por día, dependiendo de la severidad de la enfermedad.
Difenhidramina	-Oral: 25-50mg cada 6-8 horas -Rinitis alérgica leve o mareo por movimiento: 25-50mg cada 4-6 horas, máximo 300mg por día -Reacciones alérgicas de moderadas a severas: 25-50mg cada 4 horas, max 400mg por día -Antitusivo (solo en jarabe): 25mg cada 4 horas, no exceder 100mg en 24 horas. -Insomnio: 50mg al acostarse -Tópico: no utilizar por más de 7 días -IM, IV: 10-50mg en una sola dosis cada 2-4 horas, no exceder 400mg por día. Para la reacción distónica: 50mg en una sola dosis, repetir a los 20-30 minutos si es necesario.
Hidroxizina	-Antiemético: IM: 25-100mg por dosis cada 4-6 horas -Ansiedad: 0.6 mg/kg/dosis 4 veces al día, max 600mg por día -Manejo del prurito: Oral: 25mg 3-4 veces al día. -Sedación preoperatoria: Oral 50-100mg, IM: 25-100mg
Terfenadina	-Alivio sintomático de los desordenes alérgicos tipo rinitis, conjuntivitis y desordenes de piel tipo urticaria: 60mg dos veces al día, ó 120 mg por la mañana.



Tripelenamina	25-50mg cada 4-6 horas; tabletas de acción prolongada de 100mg por la mañana, y hasta 100mg cada 8 horas.
Azatadina	1 –2mg cada 12 horas.
Bromfeniramina	-Vía oral: 4-8mg cada 4-6 horas ó 8mg en forma de liberación prolongada cada 8-12 horas, ó 12mg en forma de liberación prolongada cada 12 horas; dosis máxima de 24mg por día. -Vía IM, SC, IV: 5-20mg cada 6-12 horas; dosis máxima 40mg por día. -Para la hipersensibilidad tipo I: Administrar IM ó SC sin diluir. -Cuando se administra vía IV, debe ser diluido en solución salina de 1 a 10 o no diluida: administrar de forma lenta.
Clorfeniramina	-Vía oral: 2-4mg cada 4-6 horas, no exceder 24mg por día; ó 8-12mg en forma de liberación prolongada cada 12 horas. -Vía IM ó SC: 10-20mg para el alivio de las reacciones alérgicas al plasma o sangre, o como terapia coayudante de la anafilaxia; 5-20mg para otras condiciones alérgicas menos complicadas (cuando la vía oral está contraindicada). La dosis máxima recomendada es de 40mg en un período de 24 horas.
Clemastina	-Rinitis alérgica, urticaria y angioedema: 1,34mg de fumarato de clemastina (1mg base) dos veces al día hasta 2,68mg (2mg base) tres veces al día; no exceder 8.04mg por día (6mg base).
Ciproheptadina	-Condiciones alérgicas: 4-20mg por día, dividido en tres dosis cada 8 horas. No exceder 0.5mg/kg/día. -Dolor de cabeza tipo migraña: 4-8mg tres veces al día -Dolor de cabeza en racimo: 4mg cuatro veces al día -Estimulación del apetito: >13 años: 2mg cuatro veces al día, debe incrementarse paulatinamente en un período de 3 semanas hasta 8mg cuatro veces al día.
Dexclorfeniramina	2mg cada 4-6 horas ó 4-6 mg de liberación prolongada al acostarse ó cada 8-10 horas
Loratadina	10mg una vez al día
Fexofenadina	-Rinitis alérgica estacional: 60mg dos veces al día o 180mg una vez al día. -Urticaria idiopática crónica: 60mg dos veces al día
Desloratadina	5mg una vez al día

Dimenhidrinato	-Prevención y tratamiento de la cinetosis, también se utiliza como tratamiento sintomático del vértigo y las náuseas causado por el Síndrome de Meniere y otros disturbios vestibulares. Oral: 50-100mg cada 4-6horas. No exceder 400mg en 24 horas. Para la prevención de cinetosis se debe administrar una dosis 30 minutos de emprender el viaje. IM: 50mg PRN IV: 50 mg en inyección de 10 ml de NaCL, pasar en 2 minutos. No inyectar intraarterialmente.
Buclizina	-Antiemético para la prevención de la cinetosis: 50 mg antes de iniciar el viaje, puede repetirse la dosis luego de 4-6 horas. -Tratamiento de la náusea: 50 mg cada 8 horas -Para el tratamiento de la migraña en combinación con analgésicos: 12.5 mg al inicio del ataque o cuando se sabe que es inminente. -Para el tratamiento del prurito asociado a desordenes en piel: 25-50 mg por día.
Bromodifenidramina	12.5-25 mg cada 4-6 horas. Dosis máxima recomendada 150mg diarios.

## Farmacodinámica y farmacocinética

Los antagonistas de H<sub>1</sub> se absorben adecuadamente en vías gastrointestinales. Dos horas luego de ingerirlos se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas y los efectos suelen durar de cuatro a seis horas; aunque algunos fármacos son de acción más duradera. (3,5,13)

Dependiendo de las características fisicoquímicas del grupo de antihistamínicos la absorción o la velocidad con la que se ejerce su efecto puede eventualmente ser modificada. Por ejemplo la ingestión de alimentos puede aumentar la absorción de loratadina en un 40% y de su metabolito activo en un 15%; así mismo puede disminuir la velocidad, pero no la extensión de la absorción de la cetirizina. (5)

Es difícil circunscribir exactamente en general como modifica la presencia de comida la absorción o velocidad de acción de un antihistamínico sino se puntualiza a qué grupo de antihistamínicos nos referimos, pero en general la presencia o ausencia de comida no afecta de manera muy significativa la absorción o velocidad de acción de los mismos; es más, los efectos adversos producidos por estos fármacos sobre el tracto gastrointestinal como lo son molestias epigástricas, anorexia, vómito, diarrea o constipación, pueden verse disminuidos si el fármaco se administra con comidas o con leche. (31)

A pesar de que la absorción por vía oral de estos fármacos es buena, su biodisponibilidad suele ser menor al 50%, debido a que son sometidos a un elevado fenómeno de primer paso. Del amplio metabolismo hepático se encarga el citocromo P450. Muchos de estos fármacos originan metabolitos activos, por ejemplo los derivados piperidínicos como la terfenadina y el astemizol, cuyos metabolitos activos duplican la duración de acción antihistamínica. (5,25)

La terfenadina es metabolizada ampliamente por el citocromo P450 hepático (CYP3A4), se convierte por la vía de la hidroxilación a un metabolito ácido no cardiotónico, carboxilato de

terfenadina, (19,32) ahora sintetizado como una nueva entidad química: la fexofenadina. Por la vía de la n-desalquilación se convierte en un metabolito inactivo: el azaciclónol. Durante la ingesta concomitante de medicamentos como la eritromicina o el ketoconazol, que inhiben la biotransformación del citocromo CYP3A4, la concentración de la terfenadina no metabolizada puede incrementar en el plasma y en el corazón, y potenciar la prolongación del intervalo QTc y arritmias cardíacas incluyendo *torsade de pointes*. (32) (véase el apartado de “Taquicardia ventricular polimórfica”, más adelante)

El astemizol es metabolizado en el sistema del citocromo P450 CYP3A4 a desmetilastemizol y norastemizol. (32)

La loratadina es metabolizada predominantemente en el sistema citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6 a descarboetoxiloratadina.(7,14,19,32) Se incrementan las concentraciones en plasma de loratadina y su metabolito activo, en presencia de cimetidina, eritromicina, claritromicina, y ketoconazol; sin embargo, no se han visto cambios en el intervalo QT. (7,14)

Con ketoconazol se incrementan las concentraciones en plasma de loratadina y su metabolito activo. La eritromicina aumenta el área bajo la curva de la loratadina y de su metabolito activo. (7) La cimetidina parece tener un efecto inhibitorio del metabolismo de la loratadina. De forma similar, la claritromicina inhibe el metabolismo de la loratadina y su metabolito activo descarboetoxiloratadina. Aunque no se han reportado interacciones con antifúngicos triazol, cimetidina, ranitidina, teofilina o antibióticos macrólidos, debe tenerse sumo cuidado cuando hay administración concomitantemente con los antihistamínicos. (6)

Tabla N°3. Efectos en las concentraciones (área bajo la curva 0-24 horas) de loratadina y descarboetoxiloratadina después de 10 días de coadministración (Loratadina 10mg) en voluntarios normales. (7)

MEDICAMENTO	LORATADINA	DESCARBOETOXILORATADINA
Eritromicina (500mg cada 8 horas)	+40%	+46%
Cimetidina (300mg qid)	+103%	+6%
Ketoconazol (200mg cada 12horas)	+307%	+73%

Se reporta en la literatura que dos pacientes desarrollaron un severo daño necro-inflamatorio en el hígado después de recibir 10 mg diarios de loratadina para la rinitis alérgica. Aunque ambos se recuperaron después de retirar la droga, uno de los pacientes necesitó de un transplante de hígado y su recuperación fue prolongada. (7)

Algunos antagonistas H<sub>1</sub> no se someten a la extensiva primera fase del metabolismo hepático en el sistema citocromo P450, estos medicamentos incluyen acrivastina, cetirizina, fexofenadina, y levocabastina. Los anteriormente mencionados compiten menos por la eliminación con otros medicamentos metabolizados por el citocromo P450, por lo tanto es menos posible que induzcan interacciones con otros medicamentos. (32)

La cetirizina, un metabolito activo de la hidroxicina, es mínimamente metabolizada y excretada como droga inalterada por el riñón. La eliminación es principalmente renal, sin embargo para el astemizol y la terfenadina es principalmente por heces. (3,5)

Tabla N°3 Propiedades farmacocinéticas de algunos antihistamínicos de segunda generación. (13)

	Inicio de acción	Tmax (hrs)	Eliminación t1/2 (hrs)	% Unión a proteínas	Metabolismo CYP450	Efecto de la comida en la absorción
Cetirizina	Rápido	1	8.3	93	↓; 50% se excreta sin metabolizar	Retrasa 1.7 horas
Fexofenadina	Rápido	2.6	14.4	60-70	↓↓; 95% se excreta sin metabolizar	----
Loratadina	Rápido	1.3-2.5*	8.4-28**	97 (75**)	↑; 3A4, 2D6	Retrasa 1 hora

Nota:

- \* Todos los constituyentes, metabolitos activos y droga original
- \*\* Metabolito activo
- ↑ Alto
- ↓ Bajo
- ↓↓ Muy bajo
- No hay datos

Son pocos los estudios extensos sobre la biotransformación metabólica (destino) de los primeros antagonistas de receptores H<sub>1</sub>. La difenhidramina, después de ingerida, alcanza su concentración máxima en la sangre en unas dos horas, permanece en ese nivel otras dos horas, y disminuye de manera exponencial con una vida media desde el plasma, de unas cuatro horas. El fármaco se distribuye ampliamente en todo el organismo, incluido el sistema nervioso central. Es poco el que se excreta en estado original en la orina, si es que se elimina cantidad alguna; en este líquido aparece, en su mayor parte, en la forma de metabolitos. Otros antagonistas de H<sub>1</sub> de la primera generación al parecer son eliminados en una forma de metabolitos. (3)

No se cuenta con información sobre las concentraciones de estos medicamentos en piel y mucosas. Sin embargo, durante 36 horas o más, después de utilizar algunos de los antagonistas de H<sub>1</sub> de más larga acción, puede persistir una inhibición significativa de las respuestas de “roncha y eritema” a la inyección intradérmica de histamina o de un alérgeno, incluso si las concentraciones de los antagonistas en plasma son muy pequeñas. (3)

A semejanza de otros fármacos que son sometidos a metabolismo extenso, los antagonistas de H<sub>1</sub> son eliminados con mayor rapidez por niños que por adultos, y con mayor lentitud por personas con hepatopatías graves. (3)

### Interacciones con otros medicamentos

◆ Alcohol y depresores del SNC: los antihistamínicos de primera generación pueden potenciar los efectos del alcohol u otros depresores del SNC. El uso de maprotilina o antidepresivos de manera concomitante puede potenciar los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos o de estos medicamentos. (3,5,7,13,22,32) Algunos de los depresores del SNC incluye alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, analgésicos opiodes, hipnóticos, ansiolíticos sedantes y antipsicóticos. (7)

- ◆ Fármacos con actividad anticolinérgica, como por ejemplo atropina, ipratropium, escopolamina, entre otros: el uso de estos medicamentos con antihistamínicos pueden dar como resultado problemas gastrointestinales tales como íleon paralítico. (5,7)
- ◆ Azitromicina, claritromicina, eritromicina, troleandomicina: el uso concurrente de astemizol o terfenadina, está contraindicado ya que pueden haber efectos cardiotoxicos; lo mismo con otros antibióticos macrólidos (5)
- ◆ Ketoconazol, metronidazol, miconazol u otros inhibidores del citocromo P450: el uso en conjunto de estos medicamentos puede aumentar los niveles en plasma de astemizol y terfenadina, al incrementarse estos niveles puede tenerse como resultado efectos cardiotoxicos. Este incremento se debe a la inhibición del metabolismo del astemizol y terfenadina. También afectan a la loratadina. (5, 7, 13)
- ◆ Inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia adquirida (por ejemplo indinavir, nelfinavir y ritonavir, entre otros) e inhibidores de la recaptura de serotonina (por ejemplo fluoxetina) (5,13): no se ha establecido una contraindicación clínica, sin embargo, estudios in vitro, han mostrado que, por ejemplo, la fluvoxamina, nafazodona, ritonavir y sertralina, inhiben el metabolismo de la terfenadina. (5)
- ◆ Medicamentos que causen prolongación del intervalo QT, tales como: antidepresivos, bloqueadores de las canales de calcio (bepridilo), cisapride, disopiramida, maprotilina, fenotiazinas, pimozide, procainamida, quinidina, quinina, esparfloxacina; pueden aumentar el riesgo de arritmias cardiacas. (5, 7)
- ◆ Inhibidores de la monoaminooxidasa, incluyendo furazolidona y procarbazona: pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC. (5, 7, 13)
- ◆ Medicamentos ototóxicos: los antihistamínicos pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareos o vértigo. (5,7)
- ◆ Medicamentos fotosensibilizadores: el uso de estos fármacos con antihistamínicos puede causar efectos aditivos de fotosensibilidad. (5)
- ◆ Una combinación de dosis fija de un descongestionante y un antagonista H<sub>1</sub> no sedante puede estar asociado con una alta incidencia de insomnio y otros síntomas relacionados con estimulación del SNC, mayor que la producida por el antagonista H<sub>1</sub> solo. (32)

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos de los antihistamínicos son abundantes y relativamente frecuentes, si bien dependen del grupo al que cada antihistamínico pertenece y de la sensibilidad individual. En el caso de los anti H<sub>1</sub> de primera generación, el efecto adverso más frecuente corresponde a la acción sobre el sistema nervioso central y al bloqueo colinérgico. (22,25)

### ***Sistema nervioso central***

La sedación constituye el efecto indeseable que surge con mayor frecuencia con los antagonistas de H<sub>1</sub> de la primera generación, aunque no lo es en el caso de la segunda generación de estos compuestos. La sedación quizá sea un complemento deseable en el tratamiento de algunos pacientes, pero puede interferir con las actividades diurnas. (3, 7, 13,22)

Además de la sedación, se dan síntomas de depresión del SNC como problemas de coordinación, mareos, incapacidad para concentrarse; también puede producirse una paradójica estimulación del SNC. (22)

Muchos factores han sido involucrados en los efectos secundarios de los antihistamínicos H<sub>1</sub> en el SNC, y pueden atribuirse a:

\_ Afinidad por los receptores centrales y periféricos H<sub>1</sub>

\_ Capacidad de cruzar barrera hematoencefálica. Esto involucra factores como liposolubilidad, ionización, unión a proteínas del suero y presencia de transporte activo. Los antihistamínicos no sedantes no cruzan barrera hematoencefálica por su liposolubilidad disminuida.

\_ Además, existe una alta correlación entre la sedación causada por los antihistamínicos H<sub>1</sub> y su grado de unión a los receptores en cerebro. Los antihistamínicos H<sub>1</sub> no sedantes posiblemente tienen reducida su afinidad hacia los receptores de la histamina en SNC. (7,22)

Los antihistamínicos no sedantes son compuestos que pobremente penetran en SNC y/o tienen afinidad alta por receptores H<sub>1</sub> periféricos más que por los centrales. En un estudio comparativo del efecto sedante de la acrivastina, el astemizol, la terfenadina y loratadina, mostró que tienen una incidencia menor de sedación y de efectos relacionados con el SNC que los que observan con los antihistamínicos más antiguos. Además se mostró que el efecto sedante de la acrivastina es dosis dependiente y que a dosis terapéuticas el efecto es muy bajo. En el caso de la terfenadina su efecto no aumenta al aumentar la dosis ni al aumentar el tiempo de administración. Aparentemente la cetirizina tienen un efecto sedante mayor que la loratadina o la terfenadina, pero menos sedante que los antihistamínicos más antiguos; el efecto parece ser dosis dependiente. Datos limitados indican que la azelastina tiene un efecto de somnolencia similar a la terfenadina (7).

La clorfeniramina generalmente no se consideraba como un antagonista H<sub>1</sub> de primera generación altamente sedante, sin embargo un 45% de pacientes que ingieren 4mg de clorfeniramina tendrán algún deterioro objetivo de la función del SNC. Aproximadamente el 50% de los pacientes saludables que ingieren 50 mg de difenhidramina y un 80% de los voluntarios que ingieren 50mg de hidroxizina tendrán algún deterioro objetivo de la función del SNC. Las prevenciones disminuidas, tiempos de reacción lentos, y el deterioro de la cognición y rendimiento podrían estar documentadas aún con la ausencia de quejas de somnolencia. También ha sido documentado la sedación después de ingerir las dosis recomendadas de: azotadina, bromfeniramina, clemastina, mequitazina, prometazina, tripeleminamina y tripolidina (32)

Otras acciones indeseables atribuibles a los efectos en sistema nervioso central incluyen mareo, tinnitus, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplopía, euforia, nerviosismo, temblores e insomnio. (3, 7)

En estudios controlados con placebo, muchos de los nuevos antagonistas H<sub>1</sub>, administrados en dosis diarias recomendadas, producen menos deterioro de las funciones del SNC que las producidas por los antiguos medicamentos de esta clase; aunque a altas dosis pueden causar disfunción del SNC. Se ha reportado que la acrivastina y el ketotifeno causan mayor somnolencia que el placebo. La levocabastina y azelastina son menos sedantes cuando se aplican localmente en la mucosa nasal y conjuntiva, que cuando se administran oralmente. (32)

Los efectos adversos sobre el SNC también pueden ocurrir luego de la aplicación tópica de estos medicamentos, especialmente en pacientes con varicela, dermatitis atópica severa u otros desórdenes involucrados con lesiones epidérmicas. (32)

Se ha reportado que el dimenhidrinato puede causar dependencia. (32)

### ***Efectos antimuscarínicos***

Muchos de los antagonistas H<sub>1</sub> de primera generación, tienen la capacidad de inhibir la respuesta a la acetilcolina que son mediadas por receptores muscarínicos. (3) Algunos de los antagonistas H<sub>1</sub> de primera generación pueden presentar xerostomía y sequedad de las vías respiratorias, que a su vez induce tos; retención urinaria, disuria y polaquiuria. Los efectos anteriores no se observan en los antagonistas de H<sub>1</sub> de segunda generación. (3,7,13,25,32)

Entre los efectos anticolinérgicos están: visión borrosa, sequedad de boca, retención urinaria, impotencia, taquicardia, y efectos gastrointestinales tales como náuseas y estreñimiento. (32) Estas acciones atropiniformes son variables de un producto a otro y de un paciente a otro. (25)

### ***Aparato cardiovascular***

Se puede presentar taquicardia, bradicardia, hipertensión o hipotensión (sobre todo las fenotiazinas que produzcan bloqueo alfa– adrenérgico), hipotensión postural, palpitaciones y anomalías del ECG. (13, 25)

Unos años después de que los nuevos antagonistas H<sub>1</sub> terfenadina y astemizol fueran introducidos para el uso clínico, reportes esporádicos relacionaban su administración con la aparición de arritmias ventriculares potencialmente fatales. Este efecto se da por una acción similar a la quinidina que involucra la prolongación anormal del intervalo QT.; produce taquicardia ventricular polimórfica, bloqueo atrioventricular y paro cardíaco. (3,7,13,19,22,32).

La taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*) surge cuando el paciente ingiere terfenadina o astemizol a dosis mayores de las recomendadas o en situaciones en que disminuye el metabolismo hepático por enfermedad o por administración concomitante de fármacos que inhiben a CYP3A4 (encargada del metabolismo de éste medicamento). El aumento en la cantidad del fármaco original, provoca el bloqueo los canales de potasio, “rectificadores tardíos”. (3)

No en todos los pacientes se incrementa el riesgo de desarrollar los efectos cardiovasculares. (32)

Los medicamentos que con mayor frecuencia inhiben el metabolismo de la terfenadina mediado por el citocromo P450 son:

- ✓ Antibióticos macrólidos: eritromicina, claritromicina
- ✓ Antimicóticos: itraconazol, ketoconazol. (3, 25)

El fluconazol y la azitromicina se excretan en su estado original por orina, por lo que no interfieren con el metabolismo de la terfenadina. (3)

Los estudios, coinciden en que la prescripción de un antibiótico macrólido (eritromicina) o un antifúngico imidazol y terfenadina se asocian al incremento significativo del riesgo de la prolongación de QTc. (32)

La loratadina a pesar de ser metabolizada por CYP 3A4, aparentemente no genera toxicidad, incluso si se administra junto con inhibidores de su metabolismo. La cetirizina y la acrivistina se excretan en forma original por los riñones y se sabe que no incrementan el intervalo QT en pacientes normales. (3)

Los antiguos antagonistas H<sub>1</sub> como la difenhidramina, ciproheptadina y la hidroxizina han reportado efectos cardiovasculares adversos. La terfenadina a dosis de 180 mg o 300 mg, pero no de

60mg, prolongan el intervalo QTc. La acrivastina, azelastine, cetizina, fexofenadina, ebastina, larotadina y mizolastina, aún en dosis muchas veces altas en comparación con las recomendadas no incrementan el intervalo QTc ni causan ningún otro cambio electrocardiográfico. (32)

Tabla N°4. Factores que predisponen la prolongación del intervalo QT (y potencialmente *torsades de pointes*) después de ingerir Astemizol o Terfenadina. (32)

Factores que predisponen la prolongación del intervalo QT
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobredosis intencional o dosis altas.</li> <li>• Disfunción hepática, e.j. cirrosis.</li> <li>• Disfunción cardíaca, e.j. prolongación del intervalo QT congénita o adquirida, enfermedad isquémica cardíaca, falla congestiva cardíaca, prolapso de válvula mitral.               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desequilibrio electrolítico. E.j. hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia.</li> <li>• Hipotoroidismo.</li> <li>• Otras bradicardias, o edad avanzada.</li> <li>• Ingesta concomitante de:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Antifúngicos tipo imidazol (ketoconazol, itraconazol, pero no fluconazol)</li> <li>Antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina, pero no azitromicina)</li> <li>Antiarrítmicos Clase IA o III, e.j. quinidina, amiodorona.</li> <li>Otros medicamentos: cisaprida, troleandomycin, verapamilo, zafirlukast, ritonavir, nifedipina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antimaláricos.</li> <li>Alimentos: jugo de grapefruit (naringin/ naringerin)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

La nefazodona inhibe a la CYP 3A, por lo tanto la coadministración con sustratos de la CYP 3A, como la terfenadina podría resultar en el incremento a la exposición a éstas drogas. Recientemente se ha descubierto que a dosis diarias mayores de las recomendaciones clínicamente de loratadina, concomitante con un inhibidor metabólico como la nefazodona, también resultan en prolongación del intervalo QT. (19)

No se han reportado efectos secundarios cardíacos en estudios clínicos con loratadina. En un reporte de un caso clínico se describió arritmia cardíaca en un paciente que recibió loratadina pero la relación causal con la droga no está clara. (22)

### ***Aparato digestivo***

Puede presentarse náuseas, molestias epigástricas (en especial, las alquilaminas), vómitos, sabor amargo en la boca, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea (3, 7, 25). La incidencia de estos efectos puede disminuirse si se usan concomitantemente con alimentos.

Los antagonistas de H<sub>1</sub>, con actividad antiserotoninérgica, como la ciproheptadina, incrementan el apetito lo que puede resultar en un aumento de peso (3, 7). La estimulación del apetito o ganancia inapropiada de peso se ha reportado en algunos pacientes después de la ingesta de astemizol o ketotifeno. (32)



La azelastina intranasal puede causar una percepción de sabor amargo o metálico. (32)

### ***Mutagenicidad***

Los estudios habituales con animales y la experiencia en seres humanos no sugieren carcinogenicidad con el uso de estos fármacos. Se han identificado efectos teratogénicos de los compuestos piperazínicos, pero los estudios clínicos extensos no han mostrado relación alguna entre el empleo de ellos y anomalías fetales en humanos. (3)

### ***Efectos carcinogénicos***

En los últimos 60 años, no se ha revelado evidencia clínica de carcinogénesis de los antihistamínicos H<sub>1</sub> comerciales. El potencial carcinogénico de loratadina hidroxizina y astemizol se ha reportado en un estudio en ratones, pero estos resultados no han sido confirmados. Además, los resultados obtenidos en roedores no pueden transferirse inmediatamente a humanos por las diferentes condiciones experimentales y la diferencia en sistemas metabólicos celulares. (22)

### ***Piel***

Puede presentarse urticaria, rash debido al medicamento y dermatitis. (7,13,32)

Se ha reportado que pueden ocurrir erupciones, sensibilización y dermatitis por contacto cuando los antiguos antagonistas H<sub>1</sub> tales como difenhidramina, dimenhidrinato o prometazina son aplicados tópicamente en la piel. (32)

La sensibilización no ha sido reportada luego de la aplicación local de azelastina o levocabastina.(32)

### ***Otros efectos***

Puede aparecer alergia a estos medicamentos cuando se usan por vía oral, pero es más frecuente después de la aplicación local. La dermatitis alérgica no es rara y otras reacciones de hipersensibilidad incluyen fiebre medicamentosa y fotosensibilización. (3,7)

En ocasiones poco frecuente ha aparecido leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. (3,7,13,25) También trombocitopenia, pancitopenia, edema laríngeo, angioneurotico y periférico; síndrome similar a lupus eritematoso sistémico, dolor de cabeza (especialmente la loratadina), mareos, sensación de manos pesadas y débiles (13); convulsiones, mialgia, parestesias, efectos extrapiramidales, temblor, disturbios al dormir, depresión y pérdida de pelo. (7,32)

En niños los antagonistas H<sub>1</sub> de primera generación tales como prometazina han sido asociados con apnea y muerte repentina, aunque la causa y efecto no ha sido establecida. (32)

## **Intoxicación con antihistamínicos**

En casos de intoxicación aguda con antihistamínicos el máximo peligro lo constituye los efectos como excitadores centrales. Los síntomas que se pueden presentar son: alucinaciones, excitación, ataxia, tremor, psicosis, alucinaciones, incoordinación y convulsiones. (3, 7) Se van a presentar un conjunto de síntomas muy similares a los que se dan por intoxicación por atropina, como los siguientes: pupilas fijas y midriáticas con hiperemia facial junto con taquicardia sinusal, retención de orina, xerostomía y fiebre; en fase terminal se da coma y muerte, por lo general en 12 – 18 horas. (3, 5)

El tratamiento en caso de intoxicación es sintomático y de soporte ya que no existe un antídoto para estos casos. (3, 5) Se debe disminuir la absorción con técnicas y sustancias apropiadas: se induce émesis y/o lavado gástrico con carbón activado; hay que aumentar la eliminación (con catárticos salinos); y usar un tratamiento específico para tratar la hipotensión, oxígeno y fluidos intravenosos (5,6,14).

## CAPITULO IV

### USO DE ANTIHISTAMÍNICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

En general no se aconseja el uso de antihistamínicos en recién nacidos ni en infantes prematuros debido a que a esta edad existe una susceptibilidad mayor a los efectos anticolinérgicos, a la excitación por parte del Sistema Nervioso Central y a la tendencia a sufrir convulsiones. (5,11)

- **Clorfeniramina**

En niños menores de 12 años, la dosis recomendada de clorfeniramina es de 0.35 mg/Kg/día en dosis divididas cada 4-6 horas (5,6,7,8,10):

\*1-2 años: 1 mg dos veces al día

\*2-5 años: 1 mg cada 4-6 horas. Dosis máxima: 6 mg/día (8,10)

\*6-11 años: 2 mg cada 4-6 horas. Dosis máxima: 12 mg/día.

En caso de la presentación de liberación sostenida, no exceder los 8 mg cada 12 horas.

A pesar de que gran parte de la literatura establece dosis pediátricas para la clorfeniramina, la última edición del USP DI, no recomienda el uso de este medicamento en menores de 6 años. Siguiendo este lineamiento, la dosis pediátrica propuesta para la clorfeniramina es de 87.5 mcg/Kg de peso cada 6 horas o 2.5 mg/ m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 6 horas. (5)

- **Dexclorfeniramina**

Se recomienda dosis para niños de:

\*2-5 años: 0.5 mg cada 4-6 horas; no exceder los 3mg, no utilizar de liberación prolongada.

\*6-11 años: 1 mg cada 4-6 horas ó 4 mg de liberación prolongada al acostarse; no exceder los 6 mg. (10,14)

- **Difenhidramina:**

En casos de rinitis alérgica leve o mareo por movimiento:

\*2-6 años: 6-25 mg cada 4-6 horas, para una máximo de 37.5mg/día

\*6-12 años: 12.5-25 mg cada 4-6 horas, para un máximo de 150mg/día

En caso de insomnio: tomar 30 minutos antes de dormir:

\*2-12 años: 1mg/kg/dosis; máximo 50 mg/dosis.

Como antitusivo se recomienda administrar en forma de jarabe a niños de 6-12 años: 12.5 mg cada 4 horas, no exceder 50 mg en 24 horas. Para niños de 2-6 años: 6-25 mg cada 4 horas, no exceder 25 mg en 24 horas. (13)

Para aplicación tópica utilizar en mayores de 2 años al 1% no más de 3-4 veces al día. (10)

En general se considera una dosis de 0.5-1.0 mg/kg de peso, vía oral, IV o IM cada 4-6 horas. (8)

Para niños con un peso mayor a los 10Kg, la dosis es de 12.5-25 mg cada 6-8 horas. (11)

- **Azatadina**

En niños de 6-12 años puede utilizarse una dosis de 0.5-1 mg dos veces al día; y en niños de 1-6 años se utiliza una dosis de 0.25 mg dos veces al día. (7)

- **Cetirizina**

La dosis recomendada para niños es: (7,10)

\*<2años: la información es limitada, según estudios realizados la dosis es de 0.25 mg/kg/día en una sola dosis.

\*2-6 años: dosis inicial de 2.5 mg, puede aumentarse a 2.5 mg cada 12 horas o una sola dosis de 5mg una vez al día.

\*6 años y mayores: 5-10mg en una sola dosis o dividido en 2 dosis.

- **Hidroxicina**

Se reporta una dosis de 0.4-2 mg/Kg/día dividido en dos dosis (10,11, 14). También:

\*6 meses- 6 años: 5-15 mg/día como dosis inicial.

\*6 años y mayores: 15-25 mg/día como dosis inicial. (7)

- **Astemizol**

Se recomiendan no excederse la dosis recomendada debido al riesgo de arritmias cardiacas.

Para asegurar una absorción óptima el astemizol debe administrarse una hora antes o dos horas después de la comida; dosis para niños:

\*6-12 años: 5mg/día. (7)

- **Bromfeniramina**

La dosis vía oral para: (10)

\*<6 años recomendada es de 0.125 mg/kg/dosis cada 6 horas; dosis máxima 6-8 mg por día.

\*6-12 años: 2-4 mg cada 6-8 horas; dosis máxima de 24 mg por día.

Para la vía IM, IV y SC en niños <12 años: 0.5 mg/kg/día dividida en dosis cada 6-8 horas.

- **Ciproheptadina**

Dosis recomendada en niños:

Condiciones alérgicas: 0,25 mg/kg/día dividido en 2-3 dosis, ó

2-6 años: 2 mg cada 8-12 horas (no exceder 12 mg por día)

7-14 años: 4 mg cada 8-12 horas (no exceder 16 mg por día)

Dolores de cabeza tipo migraña: 4 mg 2-3 veces al día. (10,14)

- **Clemastina**

La dosis recomendada para niños menores de 6 años: 0.05 mg/kg/día como clemastina base o 0.335-0.67 mg por día fumarato de clemastina dividido en 2-3 dosis; dosis máxima diaria 1.34 mg (1mg base).

Niños entre 6 y 12 años: 0.67-1,34 mg fumarato de clemastina dos veces al día; no exceder 8.04 mg por día. (10,14)

- **Bromodifenhidramina**

En niños de más de 6 años se utiliza una dosis de 6.25-12.5mg cada 6 horas. (7)

- **Dimenhidrinato**

La dosis recomendada para niños de 1-6 años es de 12.5-25 mg cada 6, 8 ó 12 horas, dosis máxima de 75mg/día.

Para niños de 6-12 años se recomiendan de 25-50 mg cada 6, 8 ó 12 horas, dosis máxima de 150mg por día. (3,5,7,10)

- **Fexofenadina**

La dosis recomendada para niños entre 6 y 11 años es de 30 mg dos veces al día. (14)

- **Tripelenamina:**

Dosis de 5 mg/kg/día dividido en 4-6 dosis, hasta un máximo de 300 mg por día. (14)

- **Loratadina**

Se ha encontrado que la loratadina es segura en niños menores de 2 años de edad. (22)

La dosis recomendada para niños:

\*2-5 años: 5 mg por día.

\*6-12 años: 10mg por día. (7, 10, 14)

➔ **Azatadina, Desloratadina y Meclizina:** Su uso no se recomienda en pacientes menores de 12 años. (10, 14)

## CAPITULO V

### USO DE ANTIHISTAMÍNICOS GRUPOS ESPECIALES Y ALGUNAS PRECAUCIONES

#### Uso de antihistamínicos en pacientes geriátricos

En pacientes geriátricos es frecuente que se den efectos adversos tales como mareos, sedación, confusión e hipotensión. Este grupo de pacientes son especialmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos tales como sequedad de boca y retención urinaria (principalmente en hombres). (5,13) Una reacción caracterizada por hiperexcitabilidad puede ocurrir en niños y ancianos que toman antihistamínicos. En caso de ser necesario el uso de estos medicamentos en niños o pacientes geriátricos, es recomendable usar los antihistamínicos de segunda generación ya que sus efectos anticolinérgicos son mínimos. En ancianos es necesario considerar que su función renal no es óptima, por lo que la loratadina y cetirizina pueden acumularse y causar efectos anticolinérgicos o efectos en el SNC, con las dosis usuales de adultos (5).

#### Uso de antihistamínicos en el embarazo y la lactancia

La administración de los antihistamínicos, al igual que con todos los medicamentos, durante el embarazo debe darse solamente cuando el beneficio es mayor que el aparente riesgo. Los antihistamínicos pueden ser de utilidad durante el embarazo para el manejo de la rinitis crónica, eczema y urticaria. También pueden ser utilizados como tratamiento adjunto para la anafilaxis e infecciones del tracto respiratorio alto. (26)

Es importante que durante los primeros meses o en el último trimestre de gestación no se utilice ningún antihistamínico (5,13), porque se han demostrado anomalías en estudios con animales. (5)

Los antagonistas H<sub>1</sub> atraviesan la placenta; algunos son teratogénicos en animales. Algunos son clasificados por la FDA como Categoría C en embarazo, se utilizan si el beneficio de la madre excede al riesgo desconocido para el feto. Algunos como cetirizina y la loratadina, han sido clasificados como Categoría B en el embarazo. (32) Estudios en un número grande de pacientes embarazadas, no mostraron evidencia de anomalías congénitas al utilizar meclizina como antiemético. (7)

No hay evidencia de teratogenicidad de la loratadina en animales en estudios desarrollados en ratas y conejos, a dosis aproximadamente 75-150 veces la dosis diaria recomendada máxima. Sin embargo no existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. (24)

El síndrome de abstinencia incluyendo temblores e irritabilidad ha ocurrido en lactantes cuyas madres recibieron largas dosis terapéuticas de antagonistas H<sub>1</sub> sedantes inmediatamente después del parto. (32)

Debido al alto riesgo de efectos adversos para los niños en general, en particular para los prematuros y recién nacidos, y a que este grupo de fármacos se excretan por leche materna **se contraindica el uso de antihistamínicos durante la lactancia.** (13,32) Sin embargo la Academia Americana de Pediatría considera la triprolidina y la dexbromofeniramina como los únicos dos medicamentos compatibles con la lactancia. (36)

Pequeñas cantidades de antihistamínicos pueden provocar efectos adversos en el lactante, como excitación o irritabilidad. Algunos de los antihistamínicos estudiados son: astemizol, cetirizina, loratadina y terfenadina (su metabolito se distribuye en la leche materna). (5)

Estudios con antihistamínicos de primera generación indican que tienen la capacidad de inhibir la lactancia por los efectos anticolinérgicos que poseen. (5)

Tabla N°5. Categoría en el embarazo según el antihistamínico (5,13,36)

<b>Antihistamínico</b>	<b>Categoría en el embarazo</b>
Astemizol	C
Cetirizina	B
Difenhidramina	B
Doxilamina	B
Hidroxizina	C
Terfenadina	C
Tripelenamina	B
Azatadina	B
Bromfeniramina	B
Clorfeniramina	B
Clemastina	B
Ciproheptadina	B
Dexclorfeniramina	B
Loratadina	B
Dimenhidrinato	B
Meclizina	B
Fexofenadina	C

## **Precauciones y Contraindicaciones**

Es importante tomar en cuenta que todos los antihistamínicos pueden inhibir la respuesta de la histamina cutánea, por lo que esto puede producir un falso negativo en los resultados de test cutáneos. Es recomendable que se discontinúe el uso de éstos fármacos 72 horas antes de realizar dichas pruebas. (3, 5, 7,13)

Los pacientes con disfunción hepática pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de astemizol o terfenadina, aumentando el riesgo de padecer arritmias cardíacas o prolongaciones del intervalo QT. La misma precaución se debe tener con pacientes que tengan historia clínica de problemas cardíacos. (5,13)

Se debe considerar su uso en pacientes que sufran de obstrucción en la vejiga, hipertrofia prostática, retención urinaria o algún síntoma asociado, debido a que los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos pueden agravar la retención urinaria. (5,13)

En pacientes que padecen glaucoma de ángulo cerrado o tienen una predisposición a padecerlo, es necesario tomar en cuenta que el efecto anticolinérgico, midriático puede causar un ligero aumento de la presión intraocular. La terapia para el glaucoma debe ser modificada. (5,7,13)

En casos de hipokalemia (deficiencia de potasio), especialmente por el uso de diuréticos, es necesario vigilar el riesgo de arritmias. (5,7)

Se debe tener especial cuidado con el uso de dimenhidrinato, difenhidramina o hidroxizina, ya que por su acción antiemética puede enmascarar el diagnóstico de apendicitis, o algunos signos de toxicidad por sobredosis de otros fármacos. (5)

En general, los antihistamínicos no se recomiendan para tratar los síntomas del tracto respiratorio inferior incluyendo el asma, debido a que sus efectos anticolinérgicos de sequedad pueden causar engrosamiento de las secreciones y dañar la expectoración. (13)

En pacientes con historia de apnea nocturna debe de evitarse el uso concomitante de sedantes o depresores del SNC. Los antihistamínicos no selectivos pueden potenciar depresores del SNC, como narcóticos, analgésicos no narcóticos y barbitúricos. Los requerimientos de narcóticos deben de ser disminuidos en un 50%. (13)

Muchos de los antihistamínicos se excretan vía renal en su forma de metabolitos activos, por lo que se hace necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (7). Por ejemplo los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben de utilizar dosis iniciales menores de loratadina. (13)

El astemizol y la terfenadina NO deben de utilizarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática, para evitar la posible aparición de arritmias ventriculares debidas a la excesiva concentración de ambos en la sangre. (7)

Los antihistamínicos se contraindican en pacientes hipersensibles a ellos, recién nacidos o bebés prematuros, mujeres en período de lactancia; pacientes con úlcera péptica estenósica o con enfermedades cardíacas. No debe de utilizarse en pacientes con ataques de asma, con obstrucción piloro-duodenal, o que estén utilizando IMAO. (7,13)

Las mujeres en tratamiento con prometazina pueden obtener falsos positivos o falsos negativos con las pruebas de embarazo basadas en las reacciones inmunológicas entre HCG y anti-HCG. (13)

Se ha observado en los pacientes en tratamiento con alguna de las fenotiazinas un aumento del colesterol, glucosa y de los niveles de urobilinogeno en orina. (13)

En pacientes epilépticos debe de tenerse especial precaución debido a que algunas veces se presentan como efecto adverso convulsiones. (7)

### **Consejo a pacientes en tratamiento con antihistamínicos**

➔ Debido a que el efecto sedante es común en los antihistamínicos de primera generación, no debe de operarse maquinaria ni conducir cuando se está en tratamiento con alguno de éstos fármacos. (7)

➔ No ingerir alcohol o cualquier otro depresor del SNC. (7)

➔ Las preparaciones tópicas de antihistamínicos no deben de utilizarse en piel fisurada, dañada o eczematosa. (7)

➔ Los antiguos antagonistas H<sub>1</sub> colocan a los pacientes en un alto riesgo de padecer somnolencia, deterioro de la actividad psicomotora, y otros problemas del SNC. Los nuevos antagonistas H<sub>1</sub> relativamente no sedantes, producen significativamente menos somnolencia y deterioro de actividades. (32)



# CAPITULO VI

## LOS RECEPTORES H<sub>3</sub>

El reconocimiento de receptores de la histamina H<sub>3</sub> en una extensa distribución en órganos y tejidos, posiblemente incluyendo la piel, ofrece amplias expectativas para el desarrollo clínico en versiones útiles de los prototipos agonistas y antagonistas. Desde los receptores H<sub>3</sub> se puede controlar la formación y liberación de la histamina de los mastocitos y tejido neural. (16)

En 1990, aparece una nueva generación de agonistas y antagonistas, basados en el reciente descubrimiento del receptor H<sub>3</sub> de la histamina. Científicos observaron que en partes de cerebro de ratones, in vitro, la histamina podría inhibir su propia liberación y su síntesis mediante un mecanismo de retrocontrol negativo, mediado por un autoreceptor específico. (16)

Un estudio con el isómero R- alfa-metilhistamina muestra un efecto inhibitorio en la liberación de histamina del cerebro de ratas, es 15 veces más potente que la propia histamina y sin efecto sobre los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. La tioperamida es un antagonista de los receptores H<sub>3</sub> derivado de la imidazolpiperidina, quien bloquea competitivamente las acciones de la histamina y de la R-alfa-metilhistamina, sobre la liberación y síntesis de la histamina en el cerebro de las ratas. (16)

Un estudio in vivo, determinó que con el agonista H<sub>3</sub>, (R)- alfa metilhistamina administrado parenteralmente disminuye la biosíntesis de la histamina en la piel y en los pulmones en un 32% y 51% respectivamente. Por su parte la tioperamida administrado parenteralmente, mostró efectos antagónicos en la piel menos convincentes. En vista de que la mayoría de la histamina de la piel y los pulmones se localiza en las células de mastocitos, éstas parecen poseer receptores H<sub>3</sub> los cuales controlan la síntesis y posiblemente la liberación de la histamina. (16)

Otros investigadores han descubierto receptores H<sub>3</sub> en diferentes tejidos, entre ellos, nervios terminales perivasculares de cobayos, en cerebro humano, tubo traqueal inervado y anillos bronquiales. Se ha propuesto que, receptores H<sub>3</sub> median la inhibición de la liberación de acetilcolina desde el nervio vago, por lo que pueden jugar un papel como mecanismo de defensa contra la broncoconstricción excesiva. Los agonistas H<sub>3</sub> se espera que tengan beneficios potenciales terapéuticos sobre la broncoconstricción. (16)

A los receptores de histamina H<sub>3</sub>, se les atribuye: (16)

- modulación de la broncoconstricción no-adrenérgica y no-colinérgica en cobayos (in vivo)
- inhibición daño microvascular neurogénico en las vías aéreas
- modulación de la broncoconstricción inducida por antígenos en cobayos.

Basándose en las evidencias preliminares sobre la existencia de receptores H<sub>3</sub> en la piel, así como también en tejidos periféricos; se puede especular que los agonistas de receptores H<sub>3</sub> podrían tener aplicación sobre la inflamación y alergias en la piel, particularmente en el tratamiento de urticarias y dermatitis atópicas. Se ha reportado, la habilidad de la burimamida de ser un potente antagonista de receptor de H<sub>3</sub>. (16)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Jawetz, Melnick, Aldelberg. Microbiología Médica. 16ª ed. Manual Moderno. México 1999. Pp133-165.
- 2- Lawrence, Tierney, et al. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 34ª ed. Manual Moderno. México 1999. Pp764-772.
- 3-Goodman, Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. Vol.I. Mc Graw - Hill Interamericana. 1996. pp 621 – 633.
- 4-Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª ed, Vol. I y II. Mc Graw - Hill Interamericana. 1994. pp 323-325,1341, 1348, 1882
- 5-Drug Information for the Health Care Professional (USP.DI). Volumen I. 2003. 23<sup>th</sup>Edition. Massachusetts, USA. Rand Mc Nally.
- 6-Leikin J y Paloucek F. Poisoning & Toxicology Compendium. 1998. 1º edición. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA. P. 181-182.
- 7-Martindale, W. The Complete Drug Reference. Ed. by. Reynolds, J.E.F. 32<sup>th</sup> Edition. London, England. The Pharmaceutical Press. 1999.
- 8-Siberry, G. y Iannone, R. 2000. The Harriet Lane Handbook. Ed. By Mosby, Inc. 15<sup>th</sup> Edición. Missouri, USA. P. 670
- 9-Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de Prescripción.1998. España.
- 10-Takemoto C, Hodding J y Kraus D. Pediatrics Dosage Handbook 2002-2003. 9 edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA.
- 11-Gonzalez M, Lopera W, Arango A. Fundamentos de Medicina: Manual de Terapéutica. 2000. Corporación para Investigaciones Biológica. Colombia
- 12-Diccionario de Especialidades Médicas, PLM. 1999. 29 edición. México
- 13- Hebel S, Burnham T, Bell W, et al. Drug Facts and Comparisons. USA: Editorial Facts and Comparisons. 2002
- 14-Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. Drug Information Handbook 2002-2003. 10 edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA.
- 15-Kay A. Allergy and Allergic Diseases— Second of Two Parts. N Eng J Med. 2001; 344 (2):109-113.

16- Archer C, Greaves M. H<sub>3</sub> Receptores and Regulation of Histamine Turnover in Skin: A New Approach? Skin Pharmacol. 1993; 6:81-84. Idis N° 362366

17-Larsen J. S. Do antihistamines have a role in asthma therapy? Pharmacotherapy. 2001; 21(3ii): 28s-33s. Idis N°430428

18-Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109(6): 949-955. Idis N°482580

19-Abernethy D R; Barbey J T; Franc J; Brown K S; et al. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: both antihistamines are associated with QT prolongation. Clin Pharmacol Ther. 2001; 69(3): 96-103. Idis N°461191

20-Anderson S D; Brannan J D.. Exercise-induced asthma: is there still a case for histamine? (Historial). J Allergy Clin Immunol. 2002; 109(5):771-773. Idis N°481929

21-Baki A; Orhan F. The effect of loratadine in exercise-induced asthma. Arch Dis Child. 2002; 86 (1):38-39. Idis N°475853

22-Bousquet J; Van Cauwenberge P B; Khaltsev N; Ait-Khaled N; et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma: 8—management. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(5S): S220-S333. Idis N°. 476271

23- Raffa B. Antihistamines as analgesics. J Clin Pharm Ther.2001; 26 (2): 81-85. Idis N° 462324

24- Physicians' Desk Reference (PDR). 1998. 52<sup>th</sup> edition. New Jersey, U.S.A. Medical Economics Company, Inc.

25- Flórez, J. Farmacología humana. 3 edición, Editorial Masson. Barcelona, España. 1997.

26- Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997; 78 (2): 157-159. Idis N° 382607

28- Bousquet J, Dhivert H, Michel B. Current trends in the management of allergic disease. Allergy. 1994; 49(S18): 31-36. Idis N° 363993

29- Gonzalez A, Estes S. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H<sub>1</sub> antihistamines. Int J Clin Pharmacol Ther. 1998;36 (5): 292-300. Idis N° 406549

30- Juhlin L. Nonclassical indications for H<sub>1</sub> receptor antagonists in dermatology. Allergy. 1995; 50 (S24): 36-40 Idis N° 360857

31-AHFS. Drug Information. 1996. Wisconsin, USA. Editorial Staff.

32- Simons R. H<sub>1</sub> Receptor antagonists: Safety Issues. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999; 83(5):481-488. Idis N° 439342

**CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 20 años a su servicio**

INIFAR, Facultad de Farmacia –Universidad de Costa Rica

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: [cimeducr@cariari.ucr.ac.cr](mailto:cimeducr@cariari.ucr.ac.cr)

33- Página oficial de la FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

34- Página de Internet: Simposia Highliths for the Primary-Care Physican.  
Artículo: Next-Generation Antihistamines: New Highways

35-Página de Internet de la American Society of Consultant Pharmacist: [www.macmcm.com](http://www.macmcm.com)

36- Briggs, G.G.; Freeman, R.K. and Yaffe, S.J. 1994. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 4<sup>th</sup> edition. Williams and Wilkins. Maryland, USA.

37- Quesada S. Manual de Productos Farmacéuticos (MPF). Copieco. San José, Costa Rica. 2002

# ANEXOS

## Anexo N° 1

Tabla N° 6 Algunas marcas comerciales disponibles solas o en combinación. (37)

Nombre genérico	Nombre comercial ®
Astemizol	KELP
Cetirizina	ZYRTEC, TALERDIN
Clorfeniramina	CLOROTIMETON, PRILON, DICLORFEN
Desloratadina	AERIUS, LESTACAN
Difenhidramina	BENADRYL, BENOCTEN, NERVESSA
Epinastina	FLURINOL
Fexofenadina	ALLEGRA
Hidroxicina	ATARAX
Loratadina	CLARYTINE, PROACTIN, EFECTINE, FRENALER, LARMAX, TALORAT, LORATIL, TIRLOR, CLARINASE
Oxatomida	TINSET
Azelastina (nasal)	RINALIN
Levocabastina (nasal)	LIVOSTIN NASAL
Dimenhidrinato	GRAVOL, DRAMAMINE, VIAJESAN, BIODRAMINA
Meclizina	BONADOXINA
Ketotifeno	ZADITEN, CUANTIN
Azatadina*	
Bromofeniramina+ Fenilefrina	ARDINE, PHENETAPS
Tripelenamina*	
Clemastina*	
Ciproheptadina*	
Dexclorfeniramina*	
Dexclorfeniramina+ Betametasona	CELESTAMINE
Difenhidramina+Lidocaína (tópico)	ALERGEL
Difenhidramina+Calamina+Benzocaína (tópico)	CALERGIN
Buclizina	PORTAFENO
Dextrobromofeniramina	AFRINEX REPETABS

Nota: \* No se encuentran disponibles en el país.