

37
21



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

LOS ANTIHISTAMINICOS COMO FARMACOS
PARA EMERGENCIA EN EL CONSULTORIO
DENTAL.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANA DENTISTA

PRESENTAN:

CABALLERO MARTINEZ MARIA FELISA.
NOGUEZ CRISOSTOMO MARIA DEL CARMEN.

M.C. JIMENEZ VAZQUEZ PORFIRIO.

Asesor

16/02

México, D.F. 1997.



FACULTAD DE
ODONTOLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

POR DARMÉ LA VIDA

A MIS PAPÁS

YA QUE POR ELLOS EXISTO, POR EL AMOR, APOYO,
COMPRENSION
Y CONFIANZA QUE SIEMPRE ME HAN DADO

A MIS HERMANOS, ADRIANA Y JUAN ANTONIO

POR TODA LA AYUDA QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO Y POR
LA ADMIRACION QUE SIEMPRE HAN HACIA ELLOS

A MI CUÑADA ANGELES

POR EL GRAN CARINO QUE LE TENGO Y POR HABER TENIDO
CONFIANZA AL SER MI PACIENTE

A MIS SOBRINOS, SIFELA, RAUSSEL Y TOÑO

PORQUE LOS QUIERO MUCHO

GRACIAS POR SER LO MAS VALIOSO QUE TENGO

A MI MAESTRA SARITA
POR LA TERNURA Y BUENOS DESEOS QUE HA TENIDO PARA MI

A MIS AMIGOS ANA LILIA Y ANDRES
POR SU AMISTAD. GRACIAS ANA LILIA POR TODOS LOS
MOMENTOS COMPARTIDOS

A MIS VIEJAS AMIGAS JULY, MIRIAM Y PATY
POR TODO LO QUE HE MOS HECHO JUNTAS

A EL DOCTOR RAMON RODRIGUEZ
POR SUS CONOCIMIENTOS, EXPERIENCIAS Y APOYO QUE ME HA
BRINDADO

A EL DOCTOR PORFIRIO JIMENEZ
POR SUS CONOCIMIENTOS TRANSMITIDOS Y POR SU ASESORIA EN
LA ELABORACION DE ESTA TESIS

A MIS PROFESORES
PORQUE ADQUIRI CONOCIMIENTOS DE ELLOS

A MIS PACIENTES
POR OBTENER EXPERIENCIAS DE ELLOS

GRACIAS

FELISA

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por haberme dado la dicha de vivir y de tener una hermosa familia.

A MI PAPA:

Por que a pesar de no estar a nuestro lado, su bendición me acompaña en todo momento.

A MI MAMA:

Gracias, por tu cariño, tu amor, comprensión y apoyo, porque siempre en tu vida lo más importante hemos sido tus hijos; gracias por haberme apoyado constantemente en mi carrera con tus consejos y también tus regaños. Por todo esto y más te quiero mucho.

A MIS ABUELOS:

Porque me han dado el calor y el amor de padres, gracias por compartir conmigo su vida, sus alegrías y consejos.

A TONIA:

Porque antes de ser mi hermana ha sido mi amiga y en el momento preciso supo hacerme ver mis errores y mis aciertos.

A LUISITO Y A CARLITOS:

Por permitirme ser parte de su mundo, participar en sus tareas y en sus juegos.

A MIS TIOS Y TIAS:

Gracias por haberme brindado su apoyo, cariño y confianza.

A MIS PRIMOS:

Por su amistad, enseñanzas y cariño.

A RAUL.

Gracias por su ternura, cariño, interés, paciencia, por su apoyo en momentos difíciles y colaboración.

GRACIAS a todos por su colaboración para realizar uno de mis mayores anhelos el haber culminado mi carrera.

LOS QUIERE CARMEN.

INDICE

Introducción	1
1. Generalidades de los antihistamínicos	2
2. Estructura química y clasificación de los antihistamínicos	5
3. Mecanismo de acción de los antihistamínicos	10
4. Farmacocinética de los antihistamínicos	19
5. Usos terapéuticos de los antihistamínicos	23
5.1. Usos terapéuticos de los antihistamínicos H ₁	23
5.2. Usos terapéuticos de los antihistamínicos H ₂	25
6. Dosis terapéuticas de los antihistamínicos	28
6.1. Dosis terapéuticas de los antihistamínicos H ₁	28
6.2. Dosis terapéuticas de los antihistamínicos H ₂	31
7. Acción de los antihistamínicos en aparatos y sistemas	32
7.1. Acción de los antihistamínicos H ₁ en aparatos y sistemas	32
7.1.1. Acción en el sistema nervioso central	32
7.1.2. Acción en el sistema nervioso autónomo	32
7.2. Acción de los antihistamínicos H ₂ en aparatos y sistemas	33
7.2.1. Acción en el aparato digestivo	33
7.2.2. Acción en el sistema cardiovascular	33
7.2.3. Acción en el sistema inmunológico	34
7.2.4. Acción en el sistema urinario y endócrino	34
7.2.5. Acción en el sistema nervioso central	34

8. Efectos secundarios de los antihistamínicos	35
8.1. Efectos secundarios de los antihistamínicos H ₁	35
8.1.1. Efectos en el sistema nervioso	35
8.1.2. Efectos en el sistema cardiovascular	35
8.1.3. Efectos en el aparato digestivo	35
8.1.4. Otros efectos	36
8.2. Efectos secundarios de los antihistamínicos H ₂	36
9. Interacciones de los antihistamínicos	38
9.1. Interacciones de los antihistamínicos H ₁	38
9.2. Interacciones de los antihistamínicos H ₂	38
10. Usos terapéuticos de los antihistamínicos en emergencias médicas en el consultorio dental	40
10.1. Usos en reacciones cutáneas	40
10.1.1. Reacciones cutáneas tardías	40
10.1.2. Reacciones cutáneas inmediatas	43
10.2. Usos en reacciones respiratorias	45
10.2.1. Constricción bronquial (broncoespasmo)	45
10.2.2. Edema de laringe	47
11. Otros usos de los antihistamínicos	49
12. Nuevos antihistamínicos	51
13. Conclusiones	53
14. Abreviaturas	54
15. Hemerografía	55
16. Referencias hemerográficas	57
17. Bibliografía	59

INTRODUCCION

La histamina es una amina sintetizada en 1907, que posteriormente fue aislada en los tejidos. Se encuentra almacenada principalmente en los mastocitos y los basófilos. Una pequeña fracción se distribuye en los grupos neurales, en particular en el hipotálamo. Es sintetizada intracelularmente a partir de la descarboxilación del aminoácido histidina.

Las acciones de la histamina están mediadas por receptores localizados en la membrana celular, los cuales son identificados como H₁, H₂ y H₃. Los receptores de histamina H₁ y H₂ fueron identificados por Asch y Schild en 1966. En virtud de que la histamina produce algunos efectos patológicos, se han sintetizado fármacos para bloquear estos efectos, a estos fármacos se les denomina antihistamínicos, de los cuales existen tres grupos. H₁, H₂ y H₃.

Por su amplio uso en medicina, se considera importante valorar su uso en emergencias médicas en odontología.

1. GENERALIDADES DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

Los antagonistas competitivos de la histamina son los antihistamínicos, que constituyen un grupo de numerosos compuestos con la capacidad característica de bloquear los receptores para histamina y por lo tanto a esta sustancia. Estos compuestos no alteran la formación o degradación de la histamina, sino que antagonizan los sitios receptores de ésta.

Difenhidramina y tripelenamina, fueron los primeros antihistamínicos H_1 introducidos hace muchos años en respuesta que la histamina produce algunos de los síntomas de alergia e inflamación. Los receptores H_1 son los que median la contracción de la fibra lisa muscular bronquial (broncoconstricción) e intestinal, la relajación de la fibra lisa vascular (vasodilatación), el aumento de la permeabilidad capilar, contracción de los vasos, la liberación de catecolaminas de la médula adrenal y regulan la neurotransmisión en el S.N.C. (Schwartz et. al. 1991). En el corazón, el estímulo de receptores H_1 hace más lenta la conducción auriculoventricular. También estimulan las terminaciones nerviosas sensitivas (prurito y dolor) y la liberación de acetilcolina por las células cromafines. Estas acciones son bloqueadas por los antihistamínicos H_1 .

La levocabastina es un potente y selectivo antagonista de receptor H_1 de histamina, el cual ha sido evaluado como un tratamiento tópico para rinitis alérgica y/o conjuntivitis (spray nasal y/o gotas oftálmicas). La levocabastina tópica ha tenido similar o mejor eficacia que la de cromoglicato sódico tópico, es menos efectiva terfenadina oral para el tratamiento de

rinoconjuntivitis alérgica, y parece ser más efectiva que ésta en el tratamiento de la severidad de los síntomas.

En 1972, Black y colaboradores, describieron el primer agente burimamida, que antagonizaba competitivamente la acción de la histamina sobre las células de la pared gástrica, aurículas de cobaya y útero de rata, identificando así los receptores H_2 . Los receptores H_2 median la vasodilatación al igual que los receptores H_1 , como efectos propios, producen estímulo de la secreción gástrica, inhibición de la actividad de neutrófilos y de la citotoxicidad de los linfocitos T. También median el estímulo cronotrópico e inotrópico y el aumento del automatismo del corazón. Los antihistamínicos H_2 actúan ocupando los receptores H_2 de la histamina.

En el S.N.C. existen receptores de ambos tipos, H_1 y H_2 , además de un tercer tipo de receptor, el H_3 , que fue descrito recientemente (Schwartz et. al. 1986, 1990, 1991), (Bertaccini et. al. 1991).

Los receptores H_3 de histamina están altamente localizados en el S.N.C., mientras que, bajos niveles son encontrados en tejidos periféricos (Korte et. al. 1990).

Estudios recientes autorradiográficos describieron detalladamente la distribución heterogénea de receptores H_3 en el S.N.C. y específicamente en regiones cerebrales (Pollared et. al. 1993).

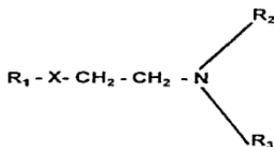
Estudios in vitro describen la presencia de receptores H_3 de histamina sobre nervios histaminérgicos y representa un punto regulador en la liberación neuronal de histamina (Arrange et. al. 1983-1987, 1988).

El desarrollo de antagonistas y agonistas selectivos H_3 de histamina ha progresado y ofrece una oportunidad para explorar las propiedades asociadas con los receptores H_3 de histamina. Sugiriendo el uso potencial de estos agentes en el tratamiento de varios desordenes en el S.N.C. (Timmerman, 1990). Ejemplo de esto, la tioperamida, prototipo de los antagonistas selectivos de receptores H_3 de histamina, tiene algunas propiedades antiepilépticas (Linn et. al. 1990). Desafortunadamente la tioperamida es una tiourea que contiene imidazol, asociado con efectos indeseables en el uso clínico (Bribblecombe et. al. 1973). Así el uso clínico de tioperamida debe ser limitado. Por lo contrario el desarrollo de agentes antihistamínicos sin tiourea H_2 han sido muy efectivos en las terapias (ej. cimetidina) y los antagonistas H_3 sin contenido de tiourea deben ser vistos como buenos candidatos.

La similaridad de los efectos de la tioperamida (agente liberador de histamina) con la histamina exógena y endógena pueden modular procesos nociceptivos. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la histamina por una vía intraventricular alcanza áreas no alcanzadas por la tioperamida, se concluye que los receptores de histamina deben existir en regiones cerebrales no inervadas por regiones histaminérgicas.

2. ESTRUCTURA QUIMICA Y CLASIFICACION DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

Los antihistaminicos H₁ poseen una estructura básica que consiste en una cadena etilamina sustituida:



En esta representación, R₁ es el núcleo compuesto y está constituido por uno o más sistemas cíclicos o heterocíclicos aromáticos. X es un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno que une la cadena lateral al núcleo. A menudo R₂ y R₃ son grupos metilos, pero no siempre.

Los antihistaminicos H₁ se pueden agrupar según la sustitución hecha en la posición X. Por ejemplo, alquilaminas, en las cuales X es un átomo de carbono; etilendiaminas, en las cuales X es un átomo de nitrógeno; etanolaminas, en las cuales X es un átomo de oxígeno; piperacinas, en las cuales X es un átomo de carbono unido a un anillo de piperacina, y fenotiacinas, en las que X es un átomo de nitrógeno que forma parte del núcleo de las fenotiacinas.

CUADRO 2.1. CLASIFICACION DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₁.

GRUPO QUIMICO	PRODUCTOS
Etanolaminas	Bromodifenhidramina Carbinoxamina Difenhidramina Difenilpiralina Dimenhidrinato
Etilendiaminas	Antazolina Clemizol Oxatomida Mepiramina Tenelidina
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Dimentindeno Doxilamina Feniramina Tripelenamina Triprolidina

Piperazinas

Cetirizina
Cioziciclizina
Hidroxizina
Meclizina

Fenotiazinas

Dimetotiazina
Isotipendil
Metdilazina
Mequitazina
Prometazina
Trimeprazina

Piperidinas

Astemizol
Azatidina
Ebastina
Loratidina
Terfenadina

Varios

Cinarizina
Ciproheptadina
Clemastina
Fenindamina

Los primeros antihistamínicos H_2 mantenían el anillo imidazólico de la histamina, pues se creía que era esencial para mantener la afinidad por el receptor H_2 ; a este grupo pertenece el primero que fue utilizado en forma generalizada, la cimetidina. Posteriormente aparecieron fármacos en los que el anillo es de tipo furano, como la ranitidina, o de tipo tiol, como la famotidina y la nizatidina.

Se han desarrollado una serie de antagonistas H_3 en los cuales se reemplazó la amida isostere de la tiourea y se examinó el GT-2016 por su afinidad a los receptores H_3 , identificándolo como receptor selectivo H_3 y como prototipo análogo de la amida isostere, para la evaluación farmacológica basada en su selectividad por los receptores H_3 , brindando un aumento de compatibilidad en el S.N.C.

La caracterización farmacológica de un nuevo antagonista de receptores H_3 de histamina sin tiourea, GT-2016, que reemplaza al grupo funcional tiourea como amida isostere, el cual mostró un alto grado de selectividad para los receptores H_3 de histamina en comparación con los subtipos H_1 y H_2 .

Los estudios in vitro, indicaron que el GT-2016 desplazó a (3H) NAMHA de un lugar único con un K_i de ~ 40 nM, un estudio reciente indicó la posibilidad de que puedan existir subtipos de receptores H_3 , este estudio consistió en realizar un modelo, que contenía por dos de sus lados tioperamida y burimamida, respectivamente, el otro lado del modelo con un compuesto no tiouréico, revelando identificación potencial en ambos, de alta y baja afinidad a los receptores H_3 , (H_{3A} y H_{3B}).

En ensayos realizados en otras condiciones se utilizó sodio y potasio indicando una alta afinidad de tioperamida por el lado H_{3A} . Recientes

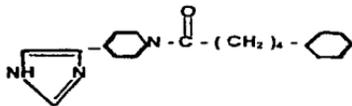
descubrimientos por (Clark y Hill, 1995) delatan la compatibilidad de tioperamida por los receptores H_3 , en dependencia con un ión sodio desplazado, esto demuestra una compleja unión en el sistema receptor-efector. La innovación del antagonista selectivo H_3 proveerá un instrumento importante con los cuales se elucidarán los subtipos de receptores H_3 .

Una estructura análoga a la cimetidina, conocida como SKF92374, tiene la propiedad de inducir analgesia al bloquear a los receptores H_3 , en comparación con la tioperamida, ésta no produjo analgesia completa, su disimilaridad sugiere la existencia de diferentes subtipos de receptores H_3 .

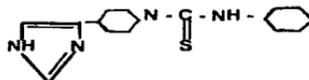
La analgesia por SKF92374 es independiente de la analgesia por histamina, por lo que carecen de acciones agonistas a los receptores H_1 y H_2 , a pesar de esto no se descarta la posibilidad de que SKF92374 actúe como agente histaminomimético indirecto.

ESTRUCTURA DE GT-2016 Y TIOPERAMIDA.

GT-2016



TIOPERAMIDA



3. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

Los antihistamínicos actúan como antagonistas competitivos de la histamina con cierta selectividad sobre sus receptores. Por consiguiente, bloquean las acciones de la histamina mediadas por los receptores respectivos, pero no tienen efectos farmacológicos propios y los efectos dependen de la previa liberación de histamina.

El mecanismo de las acciones antihistamínicas se puede explicar por medio del bloqueo competitivo de los receptores, o sea que los antihistamínicos parecen interactuar con los receptores de la histamina en las células blanco, lo que da como resultado disminución en la capacidad de estos receptores para interactuar con la histamina. Esta interacción es reversible, o competitiva, debido a que una concentración dada de antihistamínico puede ser rebasada al incrementar la concentración de histamina. No existe evidencia de que los antihistamínicos interfieran con la síntesis o biotransformación de la histamina.

Los antihistamínicos inhiben la contracción de los músculos gastrointestinales y bronquiales, el incremento de la permeabilidad capilar, el edema, el prurito y la vasodilatación. Antagonizan el incremento de la secreción de las glándulas salivales y lacrimales y el incremento en la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal estimulado por la histamina.

Los antihistamínicos H_1 tienen eficacia clínica limitada en situaciones alérgicas como el asma bronquial y anafilaxia, ya que están implicados otros

mediadores además de la histamina. Son más eficaces la prometacina y la ciproheptadina en el tratamiento de alergias cutáneas pruriginosas, a lo que contribuyen respectivamente su acción anestésica local y antiserotonínica. Los síntomas de las reacciones alérgicas como picor, rinitis y lagrimeo se inhiben más fácilmente que la broncoconstricción.

Los antihistamínicos H_1 son muy eficaces para antagonizar el incremento en la permeabilidad capilar y reducen el edema. Sin embargo, bloquean incompletamente la vasodilatación causada por histamina, ya que en ella participan también los receptores H_2 .

Los antihistamínicos H_1 producen efectos centrales complejos y diversos, dominando la depresión del S.N.C. que es dosis dependiente. Esto origina somnolencia, sedación, debilidad muscular y reducción del estado de alerta. Aunque existen variaciones individuales en estos efectos, son más frecuentes con difenhidramina y dimenhidrinato. En algunos pacientes producen un estímulo central con nerviosismo, excitación e insomnio. Estos efectos centrales son más frecuentes con dosis altas, así como en lactantes y pacientes con antecedentes epilépticos, en estos casos se puede producir agitación, temblores, delirio e incluso convulsiones. También ejercen un ligero efecto antiparkinsoniano. Otra acción central importante, es antiemética y antivertiginosa que los hace útiles para tratar vómitos y los cuadros de cinestosis o mareo del movimiento.

La mayor parte de los antihistamínicos H_1 tienen cierta actividad como anestésicos locales. Esta propiedad es más notable en la prometacina y pirilamina. Bloquean los canales de Na^+ en las membranas excitables del modo en que lo hacen los anestésicos locales. Por esta razón pueden actuar

sobre el corazón aumentando el período refractario y reduciendo la velocidad de conducción.

Tienen acción anticolinérgica variable de unos productos a otros, originando sequedad de la boca y mucosa, y dificultades de micción.

Los efectos periféricos de los antihistamínicos no sedantes como astemizol, ebastina, loratidina, terfenadina y otros, son similares a los descritos, pero por su menor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica a dosis terapéuticas, producen efectos centrales menos intensos y con menor frecuencia.

Levocabastina ha demostrado muy poca o ninguna afinidad para los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y opiáceos in vitro. La administración de levocabastina tópica no tiene resultado de ningún efecto clínico significativo de función psicomotora o cognoscitiva, no manifiesta potenciar los efectos del alcohol o diazepam.

El spray nasal o gotas oftálmicas de levocabastina incrementan significativamente en principio los niveles de alérgeno nasal u ocular en pacientes, y parece producir un efecto al menos más grato que el visto con cromoglicato sódico en este contexto⁽¹⁾.

Levocabastina en spray nasal y gotas oftálmicas fueron más efectivos que el placebo o cromoglicato sódico tópico para la protección de los síntomas inducidos por el reto alérgeno nasal u ocular⁽¹⁾.

Mediciones de varios criterios oftálmicos en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional, fueron generalmente similares siguiendo la administración de gotas oftálmicas de levocabastina y de terfenadina oral. Sin embargo, la presión intraocular fue reducida en los que recibieron

levocabastina que en los que recibieron terfenadina. La sedación es un efecto relacionado al tratamiento con compuestos antihistamínicos tradicionales (Clarke y Nicholson 1983), este efecto es posible en menor parte por la interferencia de los receptores H_1 de histamina/sistema neurotransmisor del cerebro, en relación con el planteamiento del rol de este sistema en la modulación fisiológica de alerta en el insomnio.

Las disimilaridades entre compuestos antihistamínicos radica en las diferencias del transporte en la interfase hematocerebral o la afinidad con los receptores H_1 cerebrales (Snowman y Snyder, 1990).

En un estudio reciente, se administraron 20 mg. de cetirizina, posteriormente, se registró en el E.E.G. un notable incremento de potencia de 6.5 a 14 Hz la cual se considera indicadora de la transferencia del insomnio relajado a la sedación en el humano.

La falta de correlación entre la variación mostrada en el E.E.G. después de la administración de cetirizina, favorece la hipótesis de la transferencia del plasma al S.N.C. por mecanismos independientes a la concentración en compartimientos periféricos, por lo tanto, el efecto de la cetirizina es explicado por el transporte a través de la interfase hematocerebral y/o a la acción farmacológica sobre los receptores H_1 o al fenómeno homeostático relacionado a la actividad histamínica del S.N.C.

Los antihistamínicos H_2 , por su capacidad de bloquear específicamente los receptores H_2 de la mucosa gástrica, inhiben la secreción gástrica en relación con la dosis y el nivel plasmático alcanzado. Todos ellos muestran igual eficacia, ranitidina y nizatidina son de 4 a 10 veces más potentes que

la cimetidina para inhibir la secreción gástrica y la famotidina es 7.5 veces más potente que la ranitidina. Las concentraciones para inhibir en un 50% la secreción de ácido gástrico provocada por pentagastrina guardan relación con la potencia, y la duración del efecto después de una dosis ordinaria oscila entre unas 5 horas para cimetidina y 10 horas para nizatidina, ranitidina y famotidina.

Inhiben la secreción del jugo gástrico, tanto en condiciones basales como la estimulada por histamina como por gastrina, pentagastrina, alimentos y por la estimulación colinérgica de carácter endógeno y exógeno. Este bloqueo de tan amplia gama de estímulos indica que o bien la histamina es la vía final por la que las diversas influencias químicas o neurógenas estimulan la célula parietal para que segregue hidrogeniones, o bien existe una influencia sinérgica mutua entre receptores histamínicos, colinérgicos y de gastrina, de forma que la inhibición sobre ellos repercute en una reducción de la actividad derivada de la activación de los demás.

Los antihistamínicos H_2 inhiben igualmente la secreción estimulada durante situaciones de choque, periodos de estrés o por administración de insulina, cafeína y antiinflamatorios no esteroideos. Estas acciones se manifiestan porque reducen el volumen total de la secreción y la concentración de hidrogeniones en personas sanas, y en pacientes con úlcera duodenal y gástrica. Disminuyen la actividad de pepsina, en parte porque reducen la secreción de pepsinógeno y, en parte, porque, al elevar el pH por encima de 4, reducen la actividad de la pepsina. Como resultado de inhibir la secreción gástrica y elevar el pH, aumentan la concentración sérica en ayunas y más todavía después de tomar alimentos. Suspendida la

administración de antihistamínicos H_2 , puede aparecer un fenómeno de rebote con hipersecreción de ácido durante unos pocos días o semanas, en consecuencia la reducción de hidrogeniones puede provocar aumento de secreción y concentración de gastrina. No modifican la función del esfínter esofágico inferior, ni el vaciamiento gástrico, ni las características de la secreción pancreática.

Aceleran la cicatrización de las úlceras gastroduodenales y reducen la incidencia de sus recaídas, en conjunto muestran mayor eficacia en las úlceras duodenales que en las gástricas. Previenen las úlceras de estrés y, al disminuir la acidez, reducen las molestias del reflujo esofágico y la incidencia de hemorragias en situaciones de riesgo.

La cimetidina ocupa los receptores androgénicos y desplaza de ellos a la dihidrotestosterona, pudiendo provocar una acción antiandrogénica que, en tratamientos prolongados o cuando se alteran los mecanismos de eliminación renal, se manifiesta en forma de pérdida de la libido o impotencia. La ranitidina y la famotidina carecen de acción antiandrogénica. Por vía intravenosa, la cimetidina estimula la secreción de prolactina, por vía oral esta acción es inconstante, pero puede aparecer en individuos a los que se administra en forma prolongada, se ha observado ginecomastia en varones o galactorrea en mujeres. La cimetidina puede producir antinocicepción aunque la analgesia inducida por este medicamento no es mediada por los receptores H_2 . Para caracterizar los mecanismos de antinocicepción de la cimetidina, se investiga la farmacología de SKF92374, que es un compuesto con estructura química bastante similar a la de cimetidina, pero con baja afinidad por los receptores H_2 . Los resultados

farmacológicos muestran que SKF92374 carece de acción agonista y antagonista sobre los receptores H_1 y es poco activo para los receptores H_2 en comparación con la cimetidina.

La cimetidina y el dimaprit (agonista de receptor H_2) atraviesan la barrera hematoencefálica cerebral con dificultad, su acción probablemente está restringida a la periferia con una posible participación central. Aunque hay un bloqueador de los receptores H_2 de histamina que atraviesa esa barrera, siendo más efectiva que la cimetidina en la limitación de la actividad antinociceptiva inducida.

La ranitidina, famotidina y la nizatidina, en cambio, no provocan hiperprolactinemia a las dosis recomendadas para inhibir la secreción gástrica.

Los antihistamínicos H_2 inhiben también la vasodilatación e hipotensión estimuladas por los receptores H_2 así como la estimulación inotrópica y cronotrópica del corazón.

A altas concentraciones plasmáticas, como las obtenidas por vía intravenosa, en ancianos o enfermos con baja capacidad de excreción, alcanzan concentraciones en el S.N.C. capaces de producir estados de confusión mental, que pueden acompañarse de signos de desorientación, agitación, alucinaciones, sacudidas focales y convulsiones.

Los estudios in vivo demuestran la penetración al S.N.C. y las propiedades antagonistas de los receptores H_3 (GT-2016). In vitro se descubrió que el GT-2016 atraviesa la barrera sangre-cerebro y lo distribuye al S.N.C., vinculado a los receptores corticales H_3 de histamina, se absorbe tras la administración oral y es distribuido en el cerebro.

Bioquímicamente se definió el mecanismo de acción de GT-2016 sobre la liberación de histamina, su examinación in vitro como inhibidor de HMT, que es la enzima responsable del metabolismo de la histamina en el cerebro, bloquea la presinapsis de los autorreceptores H₃ de la histamina.

El descubrimiento de receptores H₃ de histamina, la localización neuroanatómica de la histamina con procesos emocionales cognitivos y funcionales en el S.N.C., el desarrollo de antagonistas como el GT-2016, debe ser visto como una investigación clínica para el tratamiento de una variedad de patologías del S.N.C. en las cuales las terapias actuales son deficientes.

El efecto selectivo de los receptores H₃ de histamina sobre [³⁵S] guanosina 5'-o-(γ thio) trifosfato ha sido examinado en membranas corticales cerebrales de rata. R α metilhistamina y N α metilhistamina produjeron una concentración dependiente de la estimulación de [³⁵S] GTP α [S], las cuales fueron atenuadas por la presencia de un receptor antagonista H₃ selectivo de histamina (tioperamida). El tratamiento de las membranas cerebrales con toxina pertusis revocó a los agonistas de los receptores H₃ de histamina. Estimuló la unión de [³⁵S] GTP α [S].

Estos resultados proporcionaron la primera evidencia de que los receptores H₃ de histamina se asocian directamente con las proteínas Gi/Go en el cerebro de los mamíferos.

La habilidad de los receptores presinápticos H₃ de histamina para inhibir la liberación de neurotransmisores en el cerebro de los mamíferos (Hill, 1990), sugieren que como los receptores A de la adenosina y los receptores H₃ de histamina se unen a las clases Gi y Go del guanilnucleótido

vinculado a las proteínas G. La señal del mecanismo de transducción para los receptores H_3 de histamina son aún poco claros. La evidencia sugiere que los receptores de histamina H_3 se asocian a un sistema efector por la vía de una proteína G, los cuales están regulados por el guanilnucleótido.

Se observó la modulación y la liberación de receptores H_3 de histamina y liberación de noradrenalina procedente del nervio simpático. Los receptores agonistas H_3 son sensibles para inhibir la toxina pertusis, a través de un amplio rango de concentración. La presencia de tioperamida o pretratamiento con toxina pertusis no tuvo efecto significativo sobre la unión basal [^{35}S] GTP δ [S].

Los agonistas de los receptores H_3 de histamina estimulan de manera específica [^{35}S] GTP α [S] en la membrana cortical del cerebro de rata, evidenciando que los receptores de histamina H_3 están unidos a un sistema efector por vía de una proteína.

La inhibición de receptores H_3 estimulada resulta de [^{35}S] GTP δ [S], atadas en las membranas cerebrales por la toxina pertusis, es también constante con la sensibilidad de respuestas electrofisiológicas a los agonistas H_3 de histamina.

Estos datos sugieren que los receptores de histamina H_3 pertenecen a la familia de la proteína Gi/Go asociadas a los receptores.

4. FARMACOCINETICA DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

Los antihistamínicos H₁ se absorben bien por vía oral y se distribuyen bien por el organismo alcanzando el S.N.C., a excepción de los derivados piperidínicos, que no pasan la barrera hematoencefálica. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan habitualmente de 2 a 3 horas y los efectos suelen perdurar durante 4 a 6 horas, algunas drogas tienen acción más prolongada. Sufren metabolismo hepático dando metabolitos inactivos, que se eliminan por vía renal y en proporción limitada por las heces; otros productos originan metabolitos activos, como los derivados piperidínicos, como la terfenadina, cuyo metabolito activo duplica la duración de la acción antihistamínica. La biotransformación es más rápida en niños que en adultos y en los pacientes ancianos es mucho más lenta y la acción más prolongada.

La difenhidramina administrada por vía oral alcanza una concentración sanguínea máxima en 2 horas, permaneciendo en este nivel otras 2 horas, tienen una vida media de eliminación plasmática de cerca de 8 horas; se distribuye ampliamente en el organismo, incluyendo el S.N.C., poco o nada se excreta sin cambios por la orina, la mayor parte se excreta en forma de metabolitos.

La terfenadina alcanza su concentración plasmática máxima de 1 a 2 horas después de la administración oral, tiene una semivida larga de unas 20 horas, debido principalmente a su alta unión a proteínas plasmáticas (más del 95%).

Después de la administración oral de astemizol se alcanzan concentraciones máximas de 2 a 4 horas, se une a proteínas plasmáticas, tiene una vida media de 20 horas. Se metaboliza en el hígado dando un metabolito activo (dimetil-astemizol). La loratidina da un metabolito activo (decarbometoxi-loratidina), y la terfenadina da (derivado-dimetilado).

La biodisponibilidad de levocabastina es estimada de 60 a 80% después de la administración nasal de una dosis única, y de 30 a 60% después de la administración ocular de una dosis única, con las concentraciones máximas logradas en plasma después de 1 a 4 horas^(2,3).

La eliminación de la vida media de levocabastina ha sido estimada entre 35 y 40 horas después de la administración oral, intravenosa, nasal u ocular, en ambas dosis, única y múltiple⁽⁶⁾. Sin embargo, estudios recientes han producido valores de vida media de 38 a 50 horas después de la administración de dosis simple o múltiple^(3,4). La eliminación de levocabastina ocurre principalmente por la vía renal, con aproximadamente 70% de la dosis oral excretada sin cambio en la orina⁽²⁾. Aproximadamente 10% de la dosis es detectada en la orina como derivado acilglucoronido, biológicamente inactivo, el cual es el único metabolito de levocabastina notado. La recuperación de levocabastina sin cambio en las heces es aproximadamente de 20% en la dosis oral⁽²⁾.

Las propiedades farmacocinéticas de levocabastina han sido estudiadas en pequeños grupos de pacientes con daño renal⁽²⁾. En comparación con datos publicados obtenidos en voluntarios sanos, los resultados de estos pacientes indican que la eliminación de levocabastina oral fue reducida El

spray nasal de levocabastina debería ser usado con precaución en pacientes con daño renal.

Ya que algunos antihistamínicos H₁ presentan semivida prolongada, es posible que se deben reducir las dosis que se prescriben actualmente.

Los antihistamínicos H₂, tienen una absorción rápida de 1 a 3 horas, pero a causa del efecto de primer paso hepático, condicionan una absorción incompleta aunque adecuada; la biodisponibilidad de cimetidina, ranitidina y famotidina oscila entre el 40 y 50%. la nizatidina, en cambio, tiene alta biodisponibilidad de casi 100%. Todos los antihistamínicos H₂ se unen poco a proteínas plasmáticas y se distribuyen a todos los tejidos, excepto al adiposo, pasando al LCR, al feto y a la leche. La distribución de cimetidina al LCR aumenta la insuficiencia hepática grave. La ranitidina y la famotidina pasan menos al S.N.C. que la cimetidina, y produce menos efectos centrales indeseables. La vida media de los antihistamínicos H₂ es corta, oscila entre 1.5 y 3 horas.

En el ser humano la cimetidina tiene una vida media aproximada de 2 horas. La cimetidina inhibe oxidasas de función mixta en el hígado, inhibiendo reversiblemente el citocromo P450. los nuevos antihistamínicos carecen de esta acción, por lo cual pueden ser causas de interacciones medicamentosas. Bajas concentraciones de cimetidina inhiben CYP2C11 por lo menos en dos mecanismos: inhibición competitiva e inhibición mezcladora de numerosos CYP(s) los cuales aparecen a altas concentraciones, esta acción inhibitoria posiblemente no es la que contribuye al efecto de la cimetidina sobre el desdoblamiento hepático de otras drogas. La interacción de los medicamentos con cimetidina es

mprobable por la formación del complejo metabolito intermedio con el citocromo P450 hepático específico dando lugar a una inhibición competitiva, variando el grado del metabolismo de los medicamentos.

Los antihistamínicos H₂ se transforman en metabolitos inactivos, de los que el sulfóxido es común a todos ellos, la nizatidina da un metabolito activo por N-dimetilación.

En la eliminación intervienen el metabolismo hepático, la filtración glomerular y la secreción en el túbulo renal. El metabolismo hepático es la principal vía de eliminación para la cimetidina, la ranitidina y la famotidina administradas por vía oral, mientras que la excreción renal lo es para la nizatidina. Pero, dada la participación de la excreción renal en la eliminación de todas ellas, su semivida aumenta de 2 a 6 veces y el aclaramiento total disminuye en los pacientes con insuficiencia renal, esto es más notado con nizatidina y famotidina. Por lo que será preciso ajustar las dosis en los recién nacidos y en los ancianos. Menos del 7% de la nizatidina oral se transforma en un metabolito desmetilado, que posee el 50% de la actividad original.

5. USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

5.1. USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₁.

Se utilizan con gran frecuencia en procesos de tipo alérgico exudativo. Su efecto es paliativo, restringido a la supresión de los síntomas derivados de la acción de la histamina liberada, sin actuar sobre la reacción antigénico anticuerpo, su eficacia contribuye y depende exclusivamente del grado en que la histamina contribuya a la patogenia y sintomatología de la afección.

En la rinitis y la urticaria alérgica en los cuales la histamina es el principal mediador, los antagonistas H₁ son los fármacos de elección y con frecuencia los más eficaces, en la rinitis y conjuntivitis alérgica de carácter estacional alivia la rinorrea, el estornudo, el picor de los ojos, nariz y garganta; no mejoran, en cambio la congestión nasal. Como los síntomas son más intensos a primera hora de la mañana se recomienda tomar un preparado de acción prolongada al acostarse.

Son menos útiles en las rinitis perennes, dado que en estos cuadros predomina el componente congestivo. en las rinitis catarrales y gripales su eficacia se debe sólo a su acción anticolinérgica que produce la rinorrea.

En el caso de la urticaria aguda actúan sobre el picor y no sobre el edema, en la urticaria crónica idiopática, la utilidad de los antagonistas H₁ es algo menor, debiendo utilizarse fármacos sin efecto sedante.

En la dermatitis atópica y dermatitis por contacto ya que alivian el prurito intenso, gracias a su acción sedante empleándose para este fin los antihistamínicos clásicos, cuya acción es marcada. Su aplicación tópica

puede traer como consecuencia reacciones locales de hipersensibilidad y fotosensibilidad.

El angioedema puede precipitarse mediante la liberación de histamina, pero al parecer se mantiene por las bradicininas que no son afectadas por los antihistamínicos. En el angioedema la eficacia de los antihistamínicos es variable, es necesario recurrir inicialmente a la adrenalina, seguida de succinato de hidrocortisona, un antihistamínico por vía intramuscular a dosis en el límite superior a su rango. Durante las reacciones anafilácticas, si son graves y amenazan la vida del enfermo se utiliza adrenalina y cortisol, en los casos menos graves sirven para controlar la urticaria, edema y picor; pueden prevenir la hipotensión, pero una vez que ésta se ha desarrollado, su efecto es escaso al igual que en el broncoespasmo. Solos o asociados a corticosteroides previenen las reacciones a inyecciones de medios de contraste, reacciones diversas a fármacos diversos o a transfusiones sanguíneas. Alivian síntomas agudos de las picaduras de insectos.

Mejoran el edema y la urticaria en enfermedad del suero aunque no tienen acción en la artralgia o en la fiebre, suelen seleccionarse con el fin de minimizar los efectos sedantes, sin embargo, su eficacia varía enormemente entre las personas, determinando en cada momento cual resulta más eficaz con los menores efectos adversos.

Con el uso de levocabastina, los síntomas primarios de rinitis alérgica que fueron evaluados son gripe, picor y rinorrea. Los síntomas de conjuntivitis alérgica incluidos en la evaluación son comezón, lagrimeo, rubor y edema en párpados. La superioridad de levocabastina tópica sobre

placebos en el tratamiento de rinitis alérgica estacionaria fue demostrada en muchos estudios.

En pacientes con conjuntivitis alérgica, las gotas oftálmicas de levocabastina mostraron producir un menor promedio de severidad de los síntomas, y resultados en alta proporción de pacientes con un buen o excelente resultado de evaluación global en comparación con los tratados con placebo⁽¹⁾.

No existen diferencias significativas entre el uso de levocabastina tópica con terfenadina oral en el tratamiento de conjuntivitis alérgica. En rinoconjuntivitis alérgica la severidad de la congestión nasal en pacientes tratados con levocabastina tópica, fue menor que en los tratados con cromoglicato sódico tópico y terfenadina oral.

El spray nasal de levocabastina produce una más rápida acción terapéutica que cetirizina oral, en rinoconjuntivitis alérgica perineal. Tanto el spray nasal como las gotas oftálmicas de levocabastina usadas 2 veces al día fueron más efectivas que loratidina oral 10 mg. administrada 1 vez al día.

5.2 USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₂

La eficacia de los antagonistas de los receptores H₂ en la reducción de la acidez gástrica acoplada con su aparente toxicidad aguda baja, representan un avance importante en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica, controlan los síntomas durante los episodios agudos.

Promueven y aceleran la cicatrización de la úlcera duodenal aguda con similar eficacia, alcanzan el 92% de las cicatrizaciones completas a las 8 semanas del tratamiento, incluso las úlceras no cicatrizadas pueden volverse

asintomáticas, no existe relación entre la desaparición de los síntomas y la cicatrización.

Se utilizan profilácticamente para evitar recaídas y complicaciones, sin embargo, pueden tener efectos adversos si su administración se prolonga por muchos años, tomando en cuenta la cronicidad de la enfermedad.

Si existen frecuentes recaídas (tres o más al año), cuando surgen complicaciones (hemorragias) o en pacientes que deben ser tratados quirúrgicamente, es mejor restringir su empleo profiláctico.

Son útiles para prevenir la úlcera duodenal en pacientes con artritis que se están tratando con AINE.

La úlcera gástrica cicatriza lentamente, dado el tamaño que es mayor que la duodenal. Los antihistamínicos son eficaces para la aparición de úlceras gástricas inducidas por AINE en pacientes artríticos.

La reaparición de la úlcera gástrica a pesar del tratamiento de mantenimiento obliga a utilizar omeprazol y, en último término, la cirugía.

En la esofagitis por reflujo tienen una eficacia significativamente menor que en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, es difícil prevenir su aparición con dosis de mantenimiento, incluso si se consigue cicatrizar la mucosa, no revierten la metaplasia una vez que se ha desarrollado.

El síndrome de ZOLLINGER-ELLISON, es un padecimiento usualmente mortal, la hipersecreción de ácido es producida por un tumor secretor de gastrina. Los fármacos antagonistas de los receptores H_2 controlan los síntomas relacionados con el exceso de secreción ácida antes de llevar a cabo la cirugía o como tratamiento indicado cuando no es conveniente la cirugía, la dosis es mayor que en los casos de pacientes con úlcera, por tal

motivo, la incidencia de reacciones adversas es muy elevada. El fármaco de elección actualmente es el omeprazol. Previenen la aparición de úlceras y hemorragias digestivas altas por estrés.

En pacientes con mastocitosis sistémica o leucemia basofílica relacionadas con altas concentraciones sanguíneas de histamina, los bloqueadores de los receptores H_2 pueden controlar los síntomas.

6. DOSIS TERAPEUTICAS DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

6.1. DOSIS TERAPEUTICAS DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₁.

GRUPO QUIMICO (X=O)		ETANOLAMINAS
Difenhidramina	25-50 mg.	3-4/día.
Bromodifenhidramina	25 mg.	3-4/día.
Carbinoxamina	4-8 mg.	3-4/día.
Difenilpiralina	3-4.5 mg.	4/día.
Dimenhidrinato	50-100 mg.	3/día.

GRUPO QUIMICO (X=N)		ETILENDIAMINAS
Mepiramina	50-100 mg.	3/día.
Antazolina	25-75 mg.	3-4/día.
Clemizol	20-40 mg.	2-4/día.
Tenelidina	100-150 mg.	1/día.
Oxatomida	30 mg.	

GRUPO QUIMICO (X=C)		ALQUILAMINAS
Clorfeniramina	4 mg.	3-4/día
Bromfeniramina	4-8 mg.	3-4/día
Dimetindeno	1-2 mg.	3/día
Doxilamina	25 mg.	4/día
Feniramina	20-40 mg.	3/día
Tripelenamina	25-50 mg.	3-4/día
Tripolidina	2.5-5 mg.	3/día

GRUPO QUIMICO		PIPERAZINAS
Clorciclizina	100-200 mg.	1-2/día
Cetirizina	10-20 mg.	1-2/día
Hidroxizina	25 mg.	3-4/día
Meclizina	25-50 mg.	
Cetirizina	10 mg.	1/día

GRUPO QUIMICO**FENOTIAZINAS**

Prometazina	10-50 mg.	2-3/día
Dimetotiazina	20-40 mg.	3/día
Isotipendil	4-8 mg.	3-4/día
Mequitazina	5 mg.	2/día
Metildilazina	8 mg.	2-4/día
Trimeprazina	2.5-10 mg.	4/día

GRUPO QUIMICO**PIPERIDINAS**

Terfenadina	60 mg.	2/día
Astemizol	10-20 mg.	
Azatadina	1-2 mg.	2/día
Ebastina	10 mg.	1/día
Loratidina	10 mg.	

VARIOS

Cinarizina	10-30 mg.	3/día
Ciproheptadina	4 mg.	3-4/día
Clemastina	1 mg.	2/día
Fenindamina	25-50-mg.	3/día
Levocabastina	TOPICA.	
Pizotifeno	0.5 mg.	1-2/día

6.2. DOSIS TERAPEUTICAS DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₂.

Cimetidina

300 mg. 4 veces al día

200 mg. 2 veces al día

800 mg. al acostarse

400 mg. al acostarse

Famotidina

40 mg. al acostarse

20 mg. al acostarse

Nizatidina

150 mg. 2 veces al día

300 mg. al acostarse

150 mg. al acostarse

Ranitidina

150 mg. 2 veces al día

300 mg. al acostarse

150 mg. al acostarse

7. ACCION DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN APARATOS Y SISTEMAS.

7.1. ACCION DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₁ EN APARATOS Y SISTEMAS.

7.1.1. ACCION EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Sobre el S.N.C. predomina su acción sedante e hipnótica, la intensidad de estos efectos varía entre los subgrupos químicos y entre los pacientes.

Los niños manifiestan excitación más que sedación. A altos niveles la estimulación es notable, agitación e incluso convulsiones pueden preceder al coma.

La terfenadina es muy selectiva para los receptores H₁ y atraviesa la barrera hematoencefálica con dificultad. El astemizol también es muy selectivo y se dice que no produce efectos sedantes ni bloqueo autónomo. La mequitacina no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene menos afinidad por los receptores H₁, cerebrales.

La loratidina se dice que tiene leves efectos sobre el S.N.C. o de bloqueo autónomo.

7.1.2. ACCION EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.

Por sus efectos colinérgicos tienen acciones supresoras de los síntomas semejantes a los del parkinsonismo

En especial el grupo de etanolaminas y etilendiaminas tienen efectos similares a los de atropina en los receptores muscarínicos, lo que ayuda a curar los síntomas de la rinoresaca alérgica, pero pueden causar retención urinaria y visión borrosa.

Muestran efectos leves de bloqueo de receptores α adrenérgicos, lo que puede causar hipotensión ortostática en personas susceptibles.

Tienen efecto bloqueador de serotonina. Bloquean los conductos de Na^+ en membranas excitables en la misma forma que lo hace lidocaína y procaína. La difenhidramina y la prometacina son más potentes que la procaína como anestésico local.

7.2. ACCION DE LOS ANTIHISTAMINICOS H_2 EN APARATOS Y SISTEMAS.

7.2.1. ACCION EN EL APARATO DIGESTIVO.

Reducen la secreción de ácido gástrico, bloquean la secreción de ácido estimulada por la histamina, gastrina y estimulación vagal, reducen la concentración de pepsina. Tienen poco efecto sobre la función del músculo liso gástrico y en la presión del esfínter esofágico inferior.

7.2.2. ACCION EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La famotidina reduce el gasto cardiaco. La cimetidina es eficaz para reducir algunas de las acciones de la histamina en el corazón y en los vasos.

7.2.3. ACCION EN EL SISTEMA INMUNOLOGICO.

Pueden potenciar la respuesta inmunológica mediante el bloqueo de la capacidad de la histamina para disminuir la liberación mediadora de mastocitos y basófilos, experimentalmente puede mostrarse aumento en las reacciones de hipersensibilidad retardada en algunos pacientes que reciben cimetidina. Sin embargo, no hay evidencia de que las reacciones de hipersensibilidad aumenten en dichos pacientes.

7.2.4. ACCION EN EL SISTEMA URINARIO Y ENDOCRINO.

Son efectos no relacionados con el bloqueo de los receptores H_2 . La cimetidina y la ranitidina pueden inhibir la depuración renal de los medicamentos básicos que son secretados por el túbulo renal.

La cimetidina se fija a los receptores de los andrógenos y producen efectos antiandrogénicos. La ranitidina, famotidina y nizatidina no se fijan a estos receptores.

A concentraciones altas, la cimetidina desplaza competitivamente a la dihidrotestosterona y eleva los niveles séricos de prolactina y puede provocar ginecomastia, galactorrea, impotencia y pérdida de la libido.

7.2.5. ACCION EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Alcanzan concentraciones en el S.N.C. capaces de conducir a estados de confusión mental, acompañados de signos de desorientación, agitación y alucinación.

8. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

8.1. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₁.

Los efectos adversos son abundantes y relativamente frecuentes, dependen del grupo del antihistamínico y de la sensibilidad individual.

8.1.1. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO.

Somnolencia, sopor, cansancio, debilidad, dificultad para coordinar los pensamientos, ataxia, hiporreflexia, conducta delirante (en particular en ancianos) y estado de coma.

Acúfeno, vértigo, diplopia, visión borrosa, dilatación de pupilas, insomnio, cefalea, nerviosismo, temblores, parestesia, parálisis, convulsiones, síncope y anomalías en el EEG.

Con el uso de spray nasal de levocabastina los efectos adversos fueron cafolea, somnolencia y fatiga ⁽⁷⁾.

8.1.2. EFECTOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Taquicardia, hipertensión, hipotensión y anomalías del ECG.

8.1.3. EFECTOS EN EL APARATO DIGESTIVO.

Náuseas, vómito, diarrea, molestias epigástricas, pérdida del apetito y estreñimiento.

8.1.4. OTROS EFECTOS.

Sequedad de boca, nariz y garganta, disuria, polaquiuria, retención urinaria, en ocasiones leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, en aplicación tópica a menudo producen hipersensibilidad dérmica.

En algunos casos la levocabastina produjo irritación ocular e irritación nasal⁽⁷⁾.

8.2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₂.

En general son escasos los efectos secundarios, los productos son bien tolerados, su incidencia aumenta si hay que utilizar dosis altas o tratamientos prolongados o cuando no se tienen en cuenta las modificaciones en las vías de eliminación, en especial la renal. Dada la menor potencia de la cimetidina cuando hay que emplear dosis altas, es más probable que aparezcan los efectos en el sistema nervioso central o los efectos endocrinológicos (ginecomastia y/o impotencia).

El uso de múltiples dosis de cimetidina es ratas macho, mostraron inhibición de estradiol microsomal y de otras enzimas activadas, mientras que la 2 α hidroxilasa no se afectó, sin embargo, las hembras tratadas con cimetidina no produjeron la inhibición de enzimas activadas, lo que sugiere que la inhibición selectiva de CYP(s) en el hígado de los machos no se encuentra en el hígado de las hembras. En los microsomas de los machos tratados con una sola dosis de cimetidina, in vivo, hay inhibición específica en CYP3A1/2 posiblemente por la presencia de la enzima selectiva activadora de testosterona y la inhibición de anticuerpos.

Otros efectos de los antihistaminicos H₂ son diarrea, somnolencia, fatiga, dolores musculares, estreñimiento, esporádicamente se ha descrito bradicardia, neutropenia, agranulocitosis, reacciones alérgicas, aumento de enzimas hepáticas, elevación de creatinina, artralgia, cuyas reacciones son reversibles.

9. INTERACCIONES DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

9.1. INTERACCIONES DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₁.

Se asocian con gran variedad de otros productos, en preparaciones antigripales y anticatarrales. Con analgésicos menores, a veces, con un sedante o un opiáceo menor (codeína), con un simpaticomimético (seudoefedrina, fenilpropanolamina); algunos antihistamínicos sólo se comercializan en productos que contienen estas asociaciones.

Los antihistamínicos carecen de eficacia como tal, pero sus acciones sedante y secante pueden ser beneficiosas sintomáticamente. La ingestión no controlada de estos productos es peligrosa, porque se desconoce su composición completa, favorecen la sedación, el sopor y el aturdimiento, asociados con el alcohol, potencian la acción depresora. En niños la asociación de un antihistamínico y un simpaticomimético puede producir excitación.

9.2. INTERACCION DE LOS ANTIHISTAMINICOS H₂.

La cimetidina incrementa la actividad de varios fármacos, entre los que destacan warfarina, teofilina y fenitoina; el fenobarbital acelera el metabolismo de la cimetidina reduciendo la biodisponibilidad y su semivida. Puede competir con otros catiónicos en el proceso de secreción del túbulo renal, esto ocurre con la creatinina, la procainamida y la teofilina.

Los antiácidos hidróxido de aluminio y magnesio, obstaculizan la acción de estos fármacos, reduciendo su biodisponibilidad en un 30 a 40%.

La coadministración de la cimetidina con propranolol, metoprolol, labetalol, quinina, cafeína, lidocaína, diazepam, fluracepam, carbamacepina, etanol, metronidazol, bloqueadores del conducto del Ca, sulfonilureas, pueden conducir a los aumentos de los efectos farmacológicos o a la toxicidad, por lo tanto, se deben ajustar las dosis, en especial en pacientes con función renal disminuida. La ranitidina en dosis ordinarias no inhibe el metabolismo oxidante de los fármacos. También inhiben la glucoronidación del acetaminofén.

10. USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN EMERGENCIAS MEDICAS EN EL CONSULTORIO DENTAL.

El cuadro clínico que resulta de la alergia puede ser muy variado. Los signos y síntomas de alergia inmediata van desde lesiones cutáneas leves hasta la anafilaxia generalizada. La velocidad y la rapidez de su evolución determinan el tratamiento de la reacción.

Los antihistamínicos son útiles para tratar una respuesta alérgica tardía y para el tratamiento definitivo de la reacción alérgica aguda (administrados después que la adrenalina haya finalizado la fase de amenaza vital de la reacción).

10.1. USOS EN LAS REACCIONES CUTANEAS.

Las lesiones cutáneas pueden variar entre el angioedema localizado, el eritema difuso, la urticaria y el prurito. El tratamiento de estas reacciones se basa en la velocidad de aparición tras el reto antigénico (administración de un fármaco).

10.1.1. REACCIONES CUTANEAS TARDIAS.

Las reacciones que aparecen tras la exposición antigénica (60 minutos o más) y no evolucionada pueden ser consideradas como que no ponen en peligro la vida del paciente. Entre ellas están las reacciones cutáneas leves y las reacciones localizadas de la mucosa que tienen lugar tras la aplicación de anestésicos tópicos.

En la reacción alérgica cutánea se presentan, ronchas, prurito, edema y piel enrojecida.

El tratamiento a seguir es el siguiente:

1. Interrumpir el tratamiento odontológico una vez reconocidas las manifestaciones clínicas de la reacción alérgica cutánea.

2. Colocar al paciente en una posición cómoda, ya que las molestias que puede sentir se deben al picor que exista.

3. Valorar la vía aérea, respiración y circulación, y realizar los pasos del soporte vital básico si es necesario. En este caso, la vía aérea, respiración y circulación serán adecuadas.

4. Dar tratamiento definitivo inmediato que consiste en el empleo de un antihistamínico. Si la respuesta fuera muy localizada, una tumefacción de una pequeña zona del labio con eritema y prurito, tras la aplicación de un anestésico tópico, el tratamiento inicial será la observación. El paciente estará advertido de que si la reacción aumenta, debe llamar al odontólogo para que le prescriba el fármaco adecuado, que será un antihistamínico. Una alternativa en caso de reacción muy leve y localizada es prescribir un antihistamínico oral y que el paciente lo tome inmediatamente o que no lo tome a no ser que la reacción empeore. Cuando se toma por vía oral se recomienda el empleo del antihistamínico durante 2-3 días.

La dosis oral de difenhidramina es de 25-50 mg . en adultos 3-4 veces al día; y para los niños de más de 40 kg. es entre 12.5 y 25 mg. Se puede administrar también clorfeniramina, 2-4 mg. en adultos, 3-4 veces al día, o 2 mg. cada 4-6 horas en niños. Para este tipo de respuesta rara vez estará indicado solicitar ayuda médica exterior.

Cuando se desarrolla una reacción de comienzo tardío más generalizado, es recomendable otro tratamiento. Esta situación es más probable que se presente en un paciente al que se le ha realizado profilaxis antibiótica oral aproximadamente 1 hora antes del comienzo de los síntomas y que ha desarrollado una reacción cutánea alérgica más generalizada. El tratamiento de estos pacientes se basará en la administración IV o IM de un antihistamínico como difenhidramina, administrar 50 mg en adultos, 25mg en niños; o administrar clorfeniramina, 4 mg. en adultos, en niños la dosis es de 1 mg. El comienzo de la acción del antihistamínico administrado por vía IV puede aparecer a los pocos minutos, mientras que en la administración IM es necesario que pasen entre 10 y 30 minutos. A continuación se prescribirá difenhidramina o clorfeniramina oral cada 4-6 horas durante 2-3 días.

No se debe permitir que el paciente abandone la consulta hasta que hayan desaparecido los signos y síntomas clínicos, además no debe conducir ningún vehículo, debido a los efectos que producen los antihistamínicos de depresión en el S.N.C., aunque son mucho más aparentes tras la administración parenteral.

5. Después se debe proceder a una interconsulta con el médico o con el alergólogo para realizar una valoración completa de la reacción alérgica antes de seguir cualquier tratamiento odontológico.

Si la reacción cutánea se desarrolla después de que el paciente abandonó la consulta, se le deberá pedir que regrese, para realizar el tratamiento. Aunque la mayor parte de las reacciones cutáneas localizadas de comienzo tardío no progresan a afectación sistémica y anafilaxia, es importante tomar precauciones. Si la reacción se produce en un momento en

que el paciente ya no pueda regresar con el odontólogo, hay que aconsejarle que acuda con su médico o a algún hospital.

Los efectos protectores de los antihistamínicos incluyen el control de la formación de edema y del prurito. Otras respuestas alérgicas, como la hipotensión o la broncoconstricción, resultan muy poco influidas, o no lo son en absoluto. Por tanto, se observa que los antihistamínicos sólo son útiles en respuestas en las que se hayan liberado pequeñas cantidades de histamina.

10.1.2. REACCIONES CUTANEAS INMEDIATAS.

Las reacciones alérgicas cutáneas que aparecen en menos de 60 minutos deben tratarse de forma más agresiva. La presencia de conjuntivitis, rinitis, ronchas, urticaria, eritema y piel enrojecida nos ofrecen el diagnóstico de reacción alérgica cutánea.

El tratamiento será el siguiente:

1. Interrumpir el tratamiento odontológico una vez que se detectan las manifestaciones clínicas de la reacción alérgica.
2. Colocar al paciente en una posición que se basará en su comodidad, ya que el picor que exista le causará molestias.
3. Valorar la vía aérea, respiración y circulación, y realizar los pasos necesarios de soporte vital básico. En este caso serán adecuados vía aérea, respiración y circulación.
4. Observar y registrar los signos vitales del paciente.
5. El tratamiento de la reacción alérgica de comienzo rápido, se basará en la existencia o no de signos que afecten la función respiratoria y/o cardiovascular, por lo tanto existen diferentes tratamientos a realizar.

5a. En caso de que no existan signos de afectación cardiovascular ni respiratoria, el tratamiento definitivo consiste en administrar un antihistamínico. Se pueden administrar por vía IV o IM; 50 mg. para adultos, y 10 mg. para niños de difenhidramina; o 4 mg. en adultos y 1 mg. en niños de clorfeniramina. Cuando se resuelven los signos y síntomas clínicos, se prescribirá un antihistamínico oral durante 2-3 días. Antes de realizar cualquier tratamiento odontológico, se realizará una evaluación con el médico del paciente.

5b. En caso de existir signos de alteración cardiovascular o respiratoria, son necesarios algunos pasos adicionales. En caso de hipotensión evidente, colocar al paciente en posición supina. Si existen dificultades respiratorias y no hay alteraciones cardiovasculares, la posición se determinará por la comodidad del paciente.

6b. Administrar oxígeno si está disponible. Además se puede canalizar una vena, si se cuenta con equipo y capacitación adecuados

7b. Administrar adrenalina IM o SC de 0.3-0.5 ml. al 1:1000 en los adultos, y 0.25 mg. en niños. La administración puede ser cada 5min, si fuera necesario, hasta un total de 3 dosis. Si se dispone de una vía IV, se administrará 1 ml. al 1:10000 en goteo lento, en 3-5 min. El paciente debe ser observado para valorar la existencia de los efectos terapéuticos deseados y que no se produzcan complicaciones. Se pueden administrar dosis adicionales de 0.1 ml. en periodos de 15-30 min., hasta alcanzar una dosis máxima total de 5 ml.

8b. Cuando los síntomas o signos cardiovasculares y/o respiratorios estén resueltos, administrar por vía IM, difenhidramina 50 mg., o

clorfeniramina 10mg. La dosis en niños es de 25 mg. de difenhidramina, o 5 mg. de clorfeniramina.

9b. Se continúa registrando las respuestas cardiovasculares y respiratorias. La necesidad del tratamiento adicional sin adrenalina se basa en estos resultados.

10b. Cuando llegue el personal de urgencia, se iniciará una infusión IV, si no se hizo con anterioridad y se administrarán los fármacos adecuados. El paciente que presente una reacción anafiláctica moderada, por ejemplo, urticaria, rinitis, conjuntivitis con alteraciones respiratoria y/o cardiovascular, será estabilizado y trasladado a un hospital para su observación y posible tratamiento adicional.

10.2 USOS EN LAS REACCIONES RESPIRATORIAS.

10.2.1. CONSTRICCIÓN BRONQUIAL (BRONCOESPASMO).

El broncoespasmo que se llega a presentar con mayor probabilidad en el consultorio dental, es el producido en los pacientes asmáticos alérgicos a los bisulfitos y en los alérgicos a la aspirina.

Cuando el paciente presente sibilancias, utilización de los músculos accesorios de la respiración, se diagnostica la presencia de alergia con broncoespasmo. El tratamiento ante esta situación consiste en los siguientes pasos:

1. Interrumpir el tratamiento odontológico.
2. Colocar al paciente en posición incorporada o semiincorporada, ya que éstas serán de su preferencia.
3. Retirar los materiales que existan en boca.

4. Tranquilizar al paciente, ya que tendrá gran ansiedad por presentar dificultades respiratorias.

5. Valorar la vía aérea y la circulación, que inicialmente pueden ser adecuadas. En ocasiones la respiración mostrará, desde broncoespasmo moderado hasta la obstrucción casi completa con cianosis. Cuando esté indicado se proporciona soporte vital básico.

6. Solicitar ayuda médica ante la presencia de sufrimiento respiratorio con sibilancias y cianosis.

7. Administrar adrenalina por medio de inhalador de aerosol o mediante vía IM o SC, para adultos 0.3 ml. al 1:1000, o IV 1ml. al 1:10000, cada 5 minutos hasta 3 dosis. La adrenalina es el fármaco de elección, ya que por su acción broncodilatadora, revierte una de las principales causas del broncoespasmo. Los antihistamínicos no son usados de primera elección, ya que no tienen efectos sobre los leucotrienos, los cuales también producen broncoespasmo.

8. El paciente deberá permanecer para su observación en el consultorio, porque puede presentar una recidiva, ya que la adrenalina sufre una rápida biotransformación. Cuando esto llegue a suceder se administrará nuevamente adrenalina por vía IM, SC o por inhalación.

9. Administrar un antihistamínico para evitar el riesgo de recurrencia. Se recomienda administrar por vía IM difenhidramina 50 mg. en adultos, en los niños se administrará IM 2 mg/kg.

10. Será necesaria la hospitalización en los pacientes que presenten una reacción alérgica con signos y síntomas respiratorios, para así proporcionarle el tratamiento definitivo.

10.2.2. EDEMA DE LARINGE.

Es la segunda manifestación alérgica respiratoria, y tal vez la más amenazante para la vida del paciente. Se diagnostica cuando en la boca y la nariz del paciente no se puede escuchar ni notar movimientos de aire, a pesar de los exagerados movimientos respiratorios espontáneos del paciente, o cuando no es posible obtener una vía aérea permeable. Una laringe parcialmente obstruida, en presencia de movimientos respiratorios espontáneos, produce un típico ruido de croar de alto tono, mientras que la obstrucción total va acompañada de silencio en presencia de movimientos del tórax. El paciente pierde rápidamente el conocimiento por falta de oxígeno. El edema de laringe no es frecuente, pero puede aparecer en cualquier reacción alérgica aguda que afecte la vía aérea.

El tratamiento que se lleva a cabo es el siguiente:

1. Interrumpir el tratamiento odontológico.
2. Colocar al paciente en posición Fowler, si el grado de conciencia está alterado ya que el edema es grave. Si el paciente no quisiera o pudiera tolerar la posición Fowler, se recomienda al paciente la que sea más cómoda para él.
3. Solicitar ayuda médica.
4. Dar soporte vital básico, si está indicado. La vía aérea es el factor más crítico en el tratamiento de edema de laringe. El tratamiento inicial incluye la extensión de la cabeza y elevación del mentón, seguidas de la introducción de un tubo nasofaríngeo o una vía aérea orofaríngea. El

paciente conciente puede tolerar la vía nasofaríngea y es probable que presente arcadas reflejas con la vía aérea orofaríngea.

5. Administrar adrenalina inmediatamente por vía IM 0.3-0.5ml al 1:1000 en adultos, y 0.25 ml. para niños; o 1 ml de adrenalina IV repetidos cada 5 minutos hasta 3 o 4 dosis en adultos.

6. Mantener la vía aérea, si existe una vía aérea parcialmente obstruida, la administración de adrenalina puede detener e incluso revertir la evolución del edema de laringe.

7. Administrar oxígeno si se dispone de él.

8. Proporcionar tratamiento farmacológico adicional, después de la recuperación clínica inicial, que se observará por la mejoría de la vía aérea (ruidos respiratorios normales, o al menos mejorados; ausencia de cianosis, trabajo respiratorio menos exagerado), se administrará por vía IM o IV un antihistamínico, 50 mg. en adultos, y 25 mg. en niños de difenhidramina, y un corticosteroide (hidrocortisona, 100 mg.) tempranamente.

Los pasos mencionados suelen bastar para mantener al paciente, en tanto llega la asistencia médica, se estabilizará al paciente y trasladará al hospital para su evaluación y tratamiento.

11. OTROS USOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS.

Como sedantes con frecuencia cumplen este papel en las fórmulas compuestas de analgésicos, acompañando al ácido acetil salicílico, acetaminofén o con algún anticolinérgico, o solos como sedantes. Los más adecuados parecen ser difenhidramina, prometacina y ciproheptadina.

La hidroxicina y la betacitina se usan como tranquilizantes.

Dimenhidrinato, meclizina, prometacina, difenhidramina, tienen valor relativo como antieméticos, aunque pueden resultar valiosos para controlar las náuseas provocadas por las maniobras en la boca de pacientes muy sensibles o por vómitos postoperatorios.

Como anestésicos locales son efectivos en forma tópica, principalmente el clorhidrato de tripelenamina y clorhidrato de difenhidramina. Indicados en la estomatitis y otras afecciones alérgicas de la mucosa oral con dolor y molestias.

Difenhidramina y dimenhidrinato se utilizan como anticinetósicos.

Dimetotiazina se utiliza en la terapéutica de la jaqueca, quizá por sus propiedades antiserotonínicas.

Pizotifeno se usa en la profilaxis del ataque de migraña, su utilización ha aventajado a la metisergida, porque sus reacciones adversas son menos graves. Es conveniente empezar con dosis pequeñas, de 0.5 mg. 3 veces al día, que pueden aumentar poco a poco hasta 1 mg. 3 veces al día.

Difenhidramina y trimeprazina presentan actividad antitussígena moderada.

Cinanzina y flunarizina tienen propiedades antiveriginosas

Meclizina y prometazina pueden ser útiles en la profilaxis y tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos y a fármacos liberadores de histamina (morfina, tubocurarina, diamidinas).

Las propiedades antinociceptivas de la tioperamida fueron estudiadas con el fin de comparar sus efectos con la histamina, pero también para evaluar la posibilidad de que el compuesto SKF92374 que es análogo a la cimetidina pueda tener acción para bloquear a los receptores H_3 de histamina.

12. NUEVOS ANTIHISTAMINICOS.

Se reportó un clon molecular y la secuencia de un DNA codificador del receptor H_1 de histamina el cual provee de nociones a cerca de la biología molecular de la acción de la histamina. También se descubrió que este interactúa de diferentes formas con el receptor de proteínas.

La vaina del fruto de la *garcinia mangostana* Linn se ha usado ampliamente como agente antiinflamatorio, y en el tratamiento de diarrea en el sureste de Asia. Durante el estudio de fuentes naturales de antihistaminicos, α mangostan fue aislado como antagonista de los receptores H_1 de histamina, procedente de la vaina del fruto de esta planta, α mangostan (1,3,6 trihidroxi-7metoxi-2-8-bis (3-metil-2-butenil)-9H-xanten-9-one). Sin embargo, las propiedades farmacológicas detalladas del α mangostan no se han estudiado aún.

El presente es el primer reporte que hay sobre la acción antihistaminica de α mangostan, ésta inhibe la contracción mediada por los receptores H_1 de histamina, sin afectar la relajación mediada por los receptores H_2 .

La histamina es uno de los mayores mediadores de la inflamación. En la piel humana la reacción inmediata es el rubor relacionado al reflejo axónico, en éste estado la reacción es reducida por antihistaminicos. El principal uso de antagonistas de receptores H_1 es que alivian los efectos mediados por la histamina en la alergia.

α mangostan exhibe actividad antiinflamatoria por la administración oral e intraperitoneal en ratas adrenalectomizadas bilateralmente, es el primer producto natural que antagoniza específicamente al receptor H_1 de

histamina, que puede llegar a ser un valioso compuesto para el desarrollo de nuevos antihistamínicos.

La ebrotidina es un nuevo antagonista de receptores H_2 sintetizado por el Centro de Investigación Grupo Ferrer (Barcelona, España), este componente mostró gran actividad antisecretora comparable con la de ranitidina⁽⁸⁾, protege a la mucosa gástrica del daño inducido por etanol en ratas^(8,9) y en humanos⁽¹⁰⁾, en conclusión es un potente inhibidor de enzimas proteasas y lipasas elaboradas por helicobacter pylori, que ejerce una actividad mucolítica hacia constituyentes de proteínas y lípidos de la capa de la mucosa gástrica^(11,12).

13. CONCLUSIONES.

Los antihistamínicos, como ya es sabido son fármacos usados comúnmente para el tratamiento de diversas patologías; reportes recientes han demostrado su eficacia en enfermedades alérgicas, sin embargo, aún no se ha sabido de medicamentos que puedan contrarrestar en su totalidad esta reacción. Por lo tanto, su uso en emergencias médicas en odontología tiene utilidad mínima; los antihistamínicos H₁ sólo serán utilizados en situaciones en las cuales el paciente presente signos y síntomas leves de alergia (reacciones cutáneas tardías e inmediatas), y no se usarán como medicamentos de primera elección en los casos que esté en peligro la vida del paciente, como lo son en las reacciones anafilácticas, edema de laringe y broncoespasmo.

Por sus características sedantes y tranquilizantes, podrían ser una alternativa como anestésicos locales en pacientes alérgicos a los anestésicos de uso común en odontología; están indicados en estomatitis y afecciones alérgicas de la mucosa oral con dolor y molestia.

En la actualidad se siguen investigando con la finalidad de crear nuevos antihistamínicos de fuentes naturales y sintéticas, que actúen en los tres tipos de receptores de histamina, mejorando su mecanismo de acción y eliminando el mayor número de efectos indeseables.

Debe considerarse importante la existencia de estos fármacos en el botiquín de emergencias del consultorio dental.

14. ABREVIATURAS.

AINE.- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

CYP.- CITOCROMO P450

ECG.- ELECTROCARDIOGRAMA

EEG.- ELECTROENCEFALOGRAMA

HMT.- HISTAMINA METIL TRANSFERASA

(³ H)- NAMHA.- (³ H)^{Na}- METILHISTAMINA

IM.- ADMINISTRACION POR VIA INTRAMUSCULAR

IV.- ADMINISTRACION POR VIA INTRAVENOSA

SC.- ADMINISTRACION POR VIA SUBCUTANEA

SNC.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

15. HEMEROGRAFIA.

Alberson M.B., Knight A., Tasaka K. Levocabastine. An Update of its Pharmacology, Clinical Efficacy and Tolerability in the Topical Treatment of Allergic Rhinitis and Conjunctivitis. *Drugs*. 1995 Dec; 50(6): 1032-1049.

Chairugrfield N., Furukawa K., Nozoe S, Ohizumi Y., Otha T. Pharmacological properties of α -mangostin, a novel histamine H₁ receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*. 1996 Jul.; 314(3): 351-356.

Clark E.A., Hill S.J. Sensitivity of histamine H₃ receptor agonist-stimulated [³⁵S] GTP δ [S] binding to pertusis toxin. *European Journal of Pharmacology*. 1996; 296(2): 223-225.

Levine M. Bellward G.D. EFFECT OF CIMETIDINE ON HEPATIC CYTOCHROME P450: EVIDENCE FOR FORMATION OF A METABOLITE-INTERMEDIATE COMPLEX. *Drug Metabolism and Disposition*. 1995 Dec.; 23(12): 1407-1411.

Li B. Y., Barker L. A., Cumming P, Hough L. B., Nalwalk J. W., Parsons M. E. Characterization of Antinociceptive Properties of Cimetidine and a Structural Analog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996 Feb.; 276 (2) : 500-508.

Rozman E., Albert C., Anglada L., Galceran M. T. Investigation of the metabolism of ebrotidine in human urine by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*. 1995 Dec.; 23(9): 976-981.

Sannita W. G., Brusasco V., Crimi E., Riela S., Rosadini G. Cutaneous antihistaminic action of cetirizine and dose-related EEG concomitants of sedation in man. *European Journal of Pharmacology*. 1996 Apr.; 300(1/2): 33-41.

Smit M. J., Alewijnse A. E., Blauw J., et. al. Inverse agonism of histamine H₂ antagonist accounts for upregulation of spontaneously active histamine H₂ receptors. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 1996 Jun.; 93 (13) : 6802-6807.

Terford C. E., Durant G. J., Frederickson R. C. A. Pharmacological Characterization of GT-2016, a Non-Thiourea-Containing Histamine H₃ Receptor Antagonist: In Vitro and in Vivo Studies. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995 Jul.; 275 (2) : 598-603.

Wong C. L.. Effects of a histamine H₂ receptor agonist and antagonist on restraint-induced antinociception in female mice. *European Journal of Pharmacology*. 1995 Jun.; 279 (2/3) : 109-113.

16. REFERENCIAS HEMEROGRAFICAS.

(1). Dechant KL, Goa KL. Levocabastine; review of its pharmacological propeties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjuntivitis. *Drugs* 1991 Feb; 41: 202-24.

(2). Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, et al. The pharmacokinetic propeties of topical levocabastine; a review. *Clin Pharmacokinet* 1995 Oct; 29 (4): 221-30.

(3). Okuda M, Tomiyama S, Baba S, et al. Phase Y study of R 50547 (levocabastine hydrochloride) nasal spray (1 st report)- single administration study (in Japanese). *Jibi to Rinsho* 1995; 41 Suppl. 1: 282-300.

(4). Okuda M, Tomiyama S, Ohnishi M, et al. Phase Y study of R 50547 (levocabastina hydrochloride) nasal spray (3rd report)-nasal provocation test (in Japanese). *Jibi to Rinsho* 1995; 41 Suppl. 1: 326-41

(5). International Product Information Document. *Livostin Clinical Monograph*, Janssen Pharmaceutica. 1995.

(6). Brusse W, Janssens M, Eisen G, et al. Is there a place for a topical antihistamine/decongestant combination in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Draft manuscript, Janssen Pharmaceutica, Belgium, 1995 (Data on file).

(7). Howarth PH. A review of the tolerability and safety of levocabastine eyedrops and nasal spray. Implications for patient management. *Mediators Inflamm* 1995; 4: S26-30.

⁽⁸⁾. B.L. Slomiany, J Piotrowsky, V: L: Murty, and A Slomiany: Mechanism of ebrotidine protection aganist gastric mucosal injury induced by ethanol. *Gen. Pharmacol* 23, 719-727 (1992).

⁽⁹⁾. S. J. Konturek, T. Brzozowski, D. Drozdowicz, and J. Maika: Ebrotidine, a novel H₂-receptor antagonist with local gastroprotective activity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 941-947 (1991).

⁽¹⁰⁾. J. Oleksy, S. J. Konturek, J. Maczka, K. Kaminski, E. Sito, and J. Torres: Gastroprotective and antisecretory activities of ebrotidine, a novel histamine H₂-receptor antagonist in man. *J. Gastroenterol.* 102 (Part 2), A140 (abstr.) (1992).

⁽¹¹⁾. B. L. Slomiany, J. Piotrowski, H. Mojtahed, and A. Slomiany: Ebrotidine effect on the proteolytic and lipolytic activities of *Helicobacter pylori*. *Gen. Pharmacol.* 23, 203-206 (1992).

⁽¹²⁾. J. Piotrowski, M. Morita, A. Slomiany, and B. L. Slomiany: Inhibition of gastric mucosal laminin receptor by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: effect of ebrotidine. *Biochem. Int.* 27, 131-138 (1992).

17. BIBLIOGRAFIA.

Clark W. G., Brater D.C., Jonhson A. R. GOTH FARMACOLOGIA MEDICA. España, Barcelona. Mosby. 1993. pag. 196-202.

Florez J., Armijo J., Mediavilla A. Farmacología humana. España, Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. 1992. pag. 274-278 681-684.

Goodman A. G., Nies A.S., Rall T.W., Taylor P. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México, D.F. EDITORIAL MEDICA Panamericana. 1991. Pag. 571-577.

Malamed S.F. URGENCIAS MEDICAS EN LA CONSULTA ODONTOLOGICA. España, Barcelona. Mosby. 1994. Pag. 365-370.

Velasco A. M., Andres-Trelles F., Lorenzo P. F., Serrano J. M. VELAZQUEZ FARMACOLOGIA. España, Madrid. EDITORIAL INTERAMERICANA. 1993. PAG. 205-209.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA