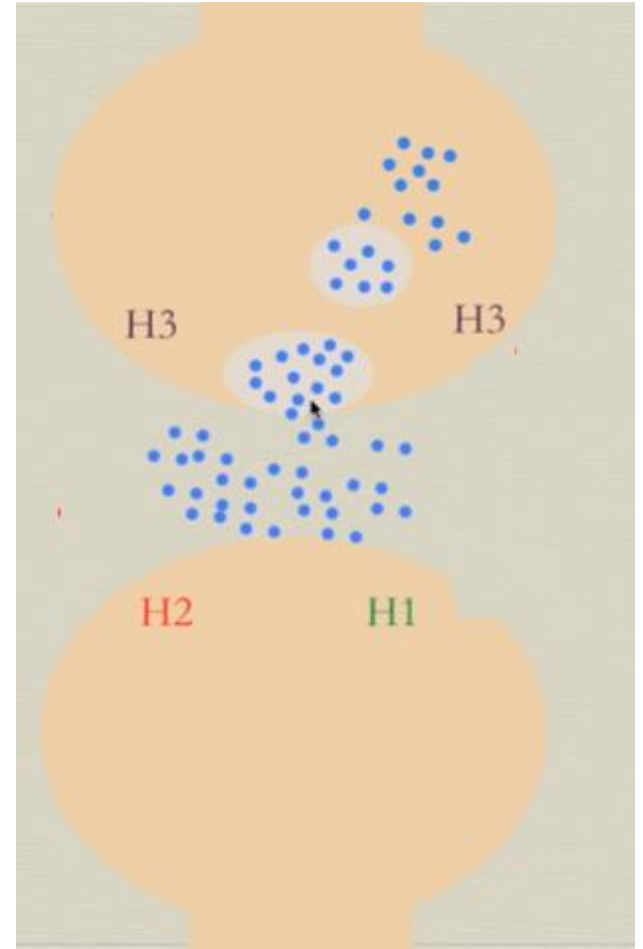


# ANTI-HISTAMINICOS

Dpto. de farmacología y terapéutica  
Br. Mauricio Castro

# CONCEPTOS:

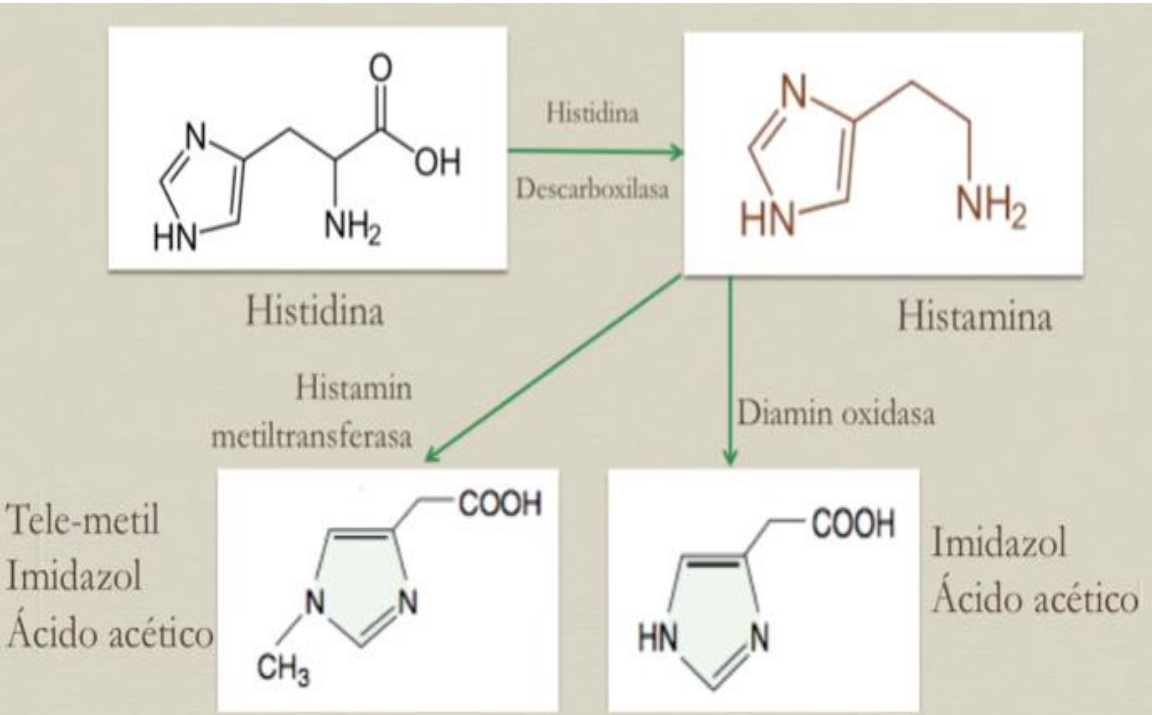
“UN FÁRMACO NO CREA FUNCIONES DE NOVO, SINO QUE MODULA FUNCIONES PREEXISTENTES EN DIFERENTES SISTEMAS BIOLÓGICOS”



# **SISTEMA HISTAMINÉRGICO**

# SISTEMA HISTAMINÉRGICO

HISTAMINA: AMINA BIÓGENA PRESENTE EN MÚLTIPLES TEJIDOS



**1)-Mastocitos y basófilos:**  
mayoría de los tejidos del

**Pulmón-Piel-Aparato digestivo**

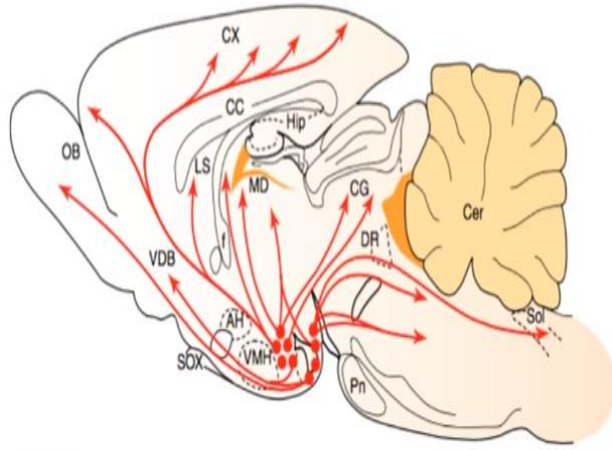
**2)-Neuronas**  
histaminérgicas del **SNC**

# RECEPTORES HISTAMINERGICOS:

<b>Subtipo</b>	<b>ACOPLAMIENTO</b>	<b>PRINCIPALES ACCIONES Y EFECTOS</b>
H <sub>1</sub>	Fosfolipasa C (aumento de IP <sub>3</sub> y DAG)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Contracción de músculos lisos bronquial e intestinal.</li><li>▪ Aumento de permeabilidad capilar.</li><li>▪ Vasodilatación por aumento de la liberación de NO (óxido nítrico) del endotelio.</li><li>▪ Prurito y dolor.</li><li>▪ Liberación de catecolaminas en médula adrenal.</li></ul>
H <sub>2</sub>	Adenilciclase (aumento de AMPc)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Aumento de secreción de CLH y pepsina en estómago.</li><li>▪ Vasodilatación.</li><li>▪ Inhibición de liberación de prolactina.</li><li>▪ Inhibición de la citotoxicidad de linfocitos T.</li><li>▪ Inhibición de la activación de neutrófilos.</li><li>▪ Inhibición de la producción de linfoquinas.</li><li>▪ Inhibición del quimiotactismo de los neutrófilos.</li><li>▪ Hipotermia.</li><li>▪ Efectos inotrópico, cronotrópico y batmotrópico positivos en miocardio.</li></ul>
H <sub>3</sub>	Inhibe Adenilato ciclase Presináptico	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modulación de la liberación de neurotransmisores en sistema nervioso central y tejidos periféricos.</li></ul>

# **FUNCIONES DE LA HISTAMINA**

# FUNCIONES: SISTEMA NERVIOSO



Proyección	Función
Corteza en general, tálamo e hipotálamo	Alerta, actividad general, conciencia
Hipocampo	Memoria
Hipotálamo	Liberación hormonal, suprime el apetito, dipsogénico, termoregulación, presión arterial, metabolismo
Nervios periféricos (Sustancia gris periacueductal)	Dolor
Área postrema	Nauseas

# FUNCIONES: CARDIOVASCULAR

**MUSCULOS LISO VASCULAR:**

**VASODILATACION:**

H1: Células endoteliales (liberación de NO, PGI<sub>2</sub>)

H2: Musculo liso (aumento de AMPC, disminución de Ca<sup>2++</sup> citoplasma)

Aumenta de la permeabilidad vascular (H1): Extravasación de líquido plasmático, EDEMA.

Aumento de la moléculas adhesión (P selectina): Migración leucocitaria a sitio de inflamación. (H1)

H1stamina i/v o anafilaxia: HIPOTENSION, SHOCK

**CARDIACO:** INOTROPISMO +, CRONOTROPISMO + (H2) (reflejo)



# **FUNCIONES: PERIFERICAS:**

**MUSCULO LISO NO VASCULAR:**

BRONQUIAL: H1: contraccion; H2: relajacion. Predominandi en el ser humano  
**CONTRACCION.**

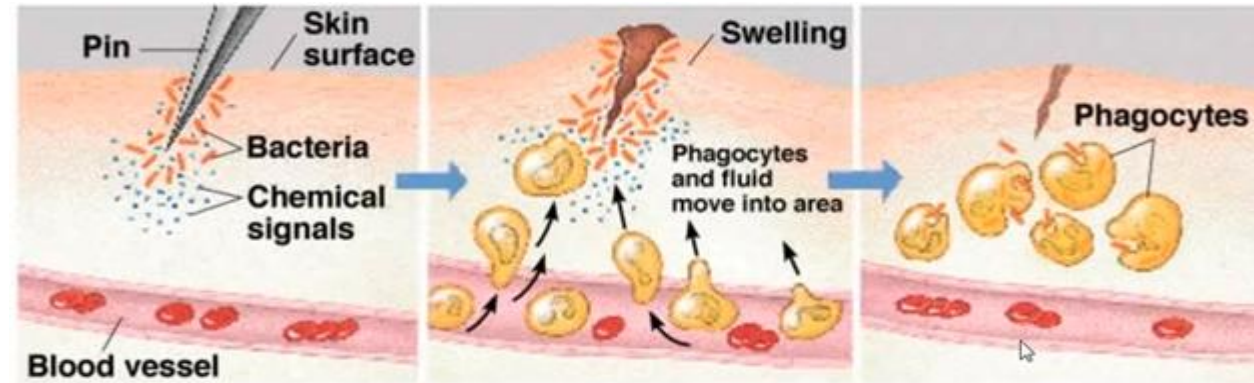
**GLANDULAS EXOCRINAS: H2. Cel parietales y principales: estimulan secreción de HCL y pepsina.**

# FUNCIONES: SISTEMA INMUNE

Interviene decisivamente en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y alérgica

Alérgenos se unen a la superficie de las **células cebadas** y los **basófilos** a través de receptores Fc de gran afinidad.

## LIBERACION DE HISTAMINA



- 1) VASODILACION LOCAL
- 2) EXTRAVASACION PLASMATICA Y CELULAR
- 3) AUMENTO DE MOLECULAS DE ADHESION

- 4) AUMENTO DE FACTORES QUIMIOATRACTIVOS: MACROFAGOS Y NEUTROFILOS

# RESUMEN ACCIONES HISTAMINA:

## ACCIONES FISIOPARMACOLÓGICAS DE LA HISTAMINA

- Vasodilatación ( $H_1 > H_2$ ), hipotensión, aumento de la permeabilidad vascular y edema ( $H_1$ ).
- Efectos inotrópico y cronotrópico positivos ( $H_2$ ).
- Broncoconstricción ( $H_1$ ).
- Estímulo de la secreción gástrica ( $H_2$ ).
- Respuesta inmunológica e inflamatoria (activación:  $H_1$  y  $H_2$ ; inhibición:  $H_3$ ).
- Prurito y dolor ( $H_1$ ).
- Neurotransmisor ( $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$ ).
- Inhibición de la liberación de neurotransmisores en el SNC y en terminaciones nerviosas periféricas ( $H_3$ ).

# ANTAGONISTAS H1

PRIMERA GENERACION:

Antagonizan R H1 perifericos como centrales

Se caracterizan porque atraviesan la barrera hematoencefálica.

Deprimen el SNC provocando sedacion

No son completamente selectivos -R colinergicos, alfa adrenergicos, serotoninergicos, dopaminergicos-)

# **FARMACOLOGÍA DE LA HISTAMINA**

# **FARMACOLOGÍA DE LA HISTAMINA:**

- 1) BLOQUEO DE LA ACCIÓN DE LA HISTAMINA (H1, H2): ANTAGONISTA COMPETITIVOS DE LA HISTAMÍNICA (ANTI-HISTAMINICOS)**
  
- 1) IMPEDIR DEGRANULACIÓN DE MASTOCITOS (CROMOGLICATO SODICO, NEDOCROMILO)**
  
- 1) ANTAGONISMO FUNCIONAL: EPINEFRINA (ANAFILAXIA)**

# ANTAGONISTAS H1:

**DE PRIMERA GENERACION:**

**ATRAVIESAN LA BARRERA DE HEMATOENCEFÁLICA**, GENERAN EFECTO  
DEPRESOR EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

**PRODUCEN SEDACIÓN Y SUEÑO.**

**Ejemplos:**

**Clorferniramina**

**Difenihidramina**

**Bromfeniramina**

**Meclizina**

**Tripolidina**

**Hidroxicina**

**Azelastina**

# ANTAGONISTAS H1:

## SEGUNDA GENERACIÓN:

Son mas selectivos por R H1

Tienen poco efecto en el SNC por atravesar poco la barrera hematoencefalica.

No tienen efecto anticolinérgico ni sedante.

### EJEMPLOS:

Loratadina

Ketotifeno

Cetirizina

Terfenadina

Ebastatina

Epinastina



# ANTAGONISTAS H1:

## TERCERA GENERACION:

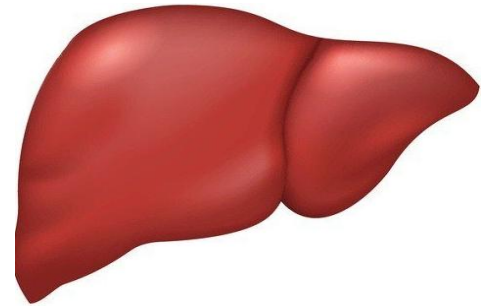
Son **metabolitos activos y/o enantiomeros** de los de segunda generación como la levocetirizina, fexofenadina, desloratadina, tecastemizol (son metabolitos de la cetirizina, terfendina, loratadina, astemizol respectivamente).

Agentes **más potentes con menos reacciones adversas**

# FARMACOCINETICA:

Buena absorción tras administración oral o parenteral.

- Preparados uso tópico (ojos, piel o nariz)
- Los de 2<sup>a</sup> generación atraviesan mal la BHE.
- Metabolización por CYP450.
- Posibilidad de sufrir interacciones



## **EFFECTOS FARMACOLÓGICOS:**

### **MUSCULO LISO:**

- Inhiben las acciones de la histamina sobre el m.l, particularmente la constricción del m.l bronquial (inhiben la contracción m.l extravascular).
- Inhiben la vasoD, inducida por la histamina sobre las cel. endoteliales. La vasoD que aún persiste está mediada por H2R presentes cel m.l vascular.
- De este modo bloquean la permeabilidad capilar, disminuye el edema y el eritema.

### **CUTANEO:**

- Antagonista H1 suprimen la actividad de la histamina en las terminaciones nerviosas.

### **Reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia y alergia)**

- Supresión del edema, prurito, hipotensión (menor grado) y la brocoC si ésta está presente.

# REACCIONES ADVERSAS:

## Sistema Nervioso Central

- Antagonistas H<sub>1</sub> 1er G; estimulan y deprimen SNC.
- Depresión del SNC se observa con dosis habituales. Se caracteriza por disminución del estado de alerta, lentificación del tiempo de reacción y somnolencia.

# INDICACIONES:

- Afecciones alérgicas: Rinitis, conjuntivitis, prurito, etc.
- Dermatitis alérgicas: Urticaria aguda y crónica, angioedema.
- Reacciones alérgicas: Dermatitis atópica y de contacto, fiebre de heno, picaduras de insectos, reacciones a plantas urticariantes, polinosis, enfermedad del suero, etc.
- Reacciones alérgicas graves: Estas drogas se emplean como coadyuvantes de la adrenalina y los glucocorticoides en el edema de glotis y shock anafiláctico.
- Mal de movimiento: Se emplean preferentemente el dimenhidrinato y los derivados piperazínicos (ciclizina y otros).
- Enfermedad de Meniere: También el dimenhidrinato y los derivados piperazínicos son los más efectivos en esta afección vestibular.
- Insomnio: La difenhidramina puede ser utilizada por su marcado efecto sobre el sistema nervioso central.

# **ANTAGONISTAS H2**

# ANTAGONISTAS H2

AntiH2 : Cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina

- Menor potencia que los inhibidores de la bomba de protones (ej: omeprazol), a pesar de ello suprimen la secreción gástrica por 24hs en un 70%
- Inhiben **principalmente la secreción basal (secreción nocturna)**
- Todos muestran igual eficacia
- Ranitidina, nizatidina y oxmetidina son 4-10 veces más potentes que cimetidina para inhibir la secreción gástrica.
- **Famotidina es 7,5 veces más potente que ranitidina**

# FARMACOCINETICA:

- Absorción rápida por v/o •
- Intravenoso, rápidamente concentraciones terapéuticas.
- T<sub>1/2</sub> : Cimetidina 4-5hs, Ranitidina 6-8hs, Famotidina 10-12hs
- Baja unión a proteínas plasmáticas,
- **Eliminación principalmente renal.**



# EFECTOS ADVERSOS:

Buena tolerancia

- Incidencia baja (< 3%) de efectos adversos, que incluyen diarrea, cefalea, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento.
- Menos comunes; confusión, delirio, alucinaciones, cefaleas, que ocurren con la administración intravenosa en personas de edad avanzada.
- Reportes han relacionado a los antagonistas de los receptores H2 con varias discrasias sanguíneas, incluyendo trombocitopenia.
  - Estos medicamentos cruzan la placenta y se excretan en la leche materna.
  - Aunque no se ha relacionado un riesgo mayor de teratogénesis con estos fármacos, está justificada la cautela cuando se usen en el embarazo.

# INDICACIONES:

Promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales.

- Tratar la ERGE no complicada
- Prevenir la ocurrencia de las úlceras por estrés.

# TOLERANCIA:

La tolerancia a los efectos supresores de secreción ácida puede desarrollarse en el transcurso de tres días de iniciar el tratamiento y ser resistente al incremento de las dosis.

La disminución de la sensibilidad suele resultar del **efecto de la hipergastrinemia secundaria a la estimulación de la liberación de histamina de células semejantes a las enterocromafines** . Cuando se suspende cualquiera de estas clases de medicamentos pueden ocurrir incrementos de rebote de la acidez gástrica.