

ANTIISTAMINICOS

El sólo concepto de que el choque de antígenos con anticuerpos, libera histamina, no es suficiente para el médico. Además de tal liberación, que se realiza a través de sistemas enzimáticos proteolíticos, hay también otros elementos en juego: serotonina, bradikinin, factor de permeabilidad de Miles y Wilhelm, etc.

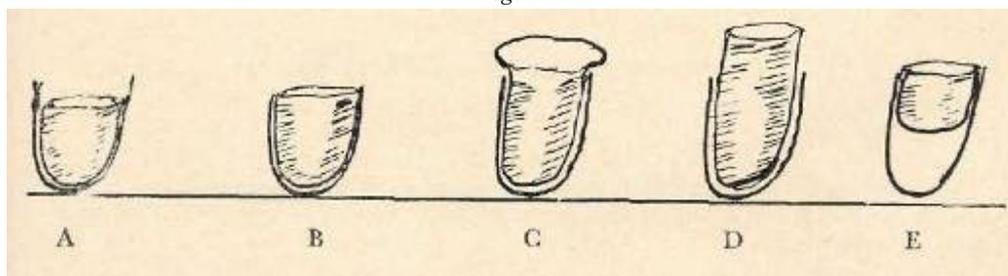
Todo nuevo antihistamínico es ahora sometido a la prueba de su poder antiserotonina y se consideran an ti alérgicos útiles, aquellos que tienen poder antihistamínico y antiserotonina a la vez. Hay compuestos de acción antiserotonina solamente que parecen ser útiles para combatir la migraña y como potenciadores de los antihistamínicos (4).

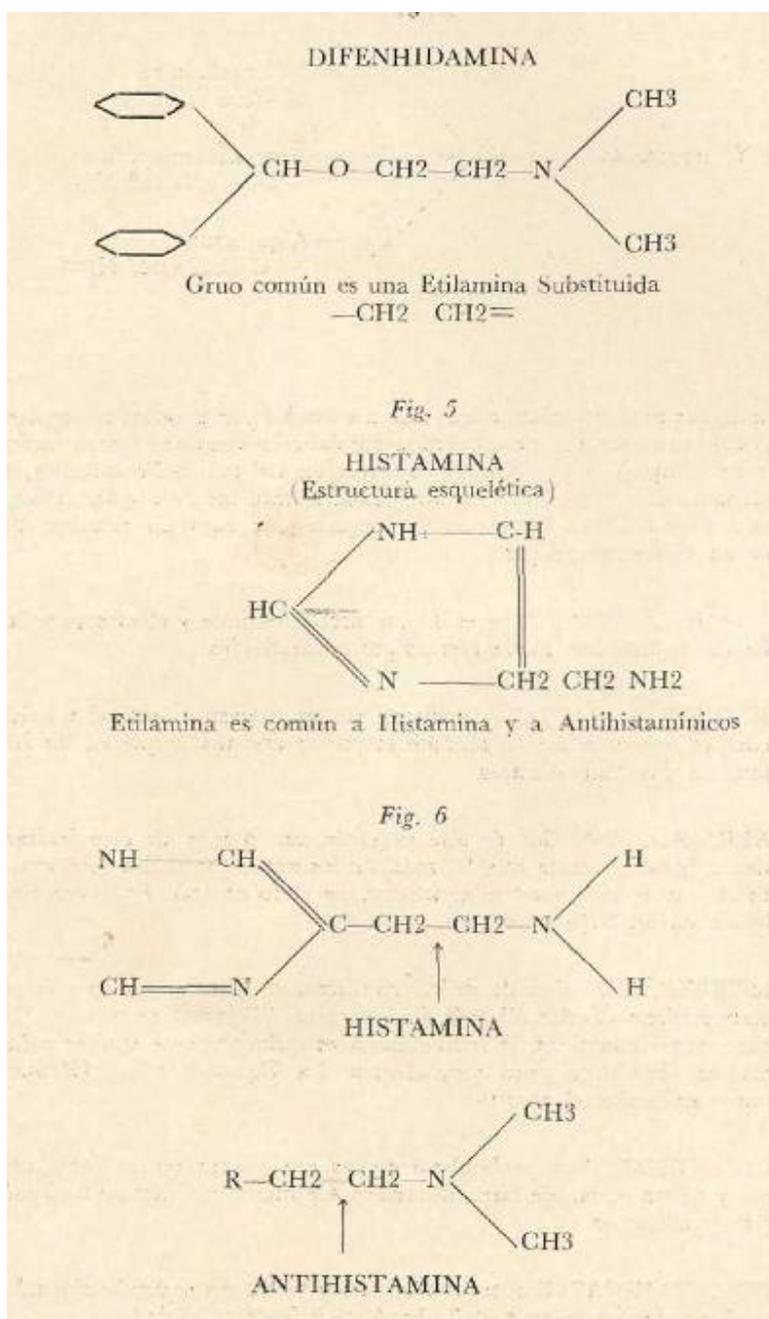
Entre los antagonicos de la serotonina podemos mencionar el Metisergide que es un Butanolamida ácido 1-Metil Lisérgico (10), el Deseril y el UML 491. El Deseril además es un antagonico del compuesto liberador de histamina que se conoce como 48/80 BW pero no antagoniza sin embargo, a la histamina propiamente dicha. El Periactin (Ciproheptadina), es antagonico de la serotonina y además antihistamínico. Actualmente se experimenta con K B-95 que es un derivado pirazol. La administración .oral de los inhibidores de la serotonina, no han dado aún resultados muy consistentes. La mayoría de los estudios de estos compuestos se refieren a su acción sobre artritis reumatoidea, lupus eritematoso, dermatomiositis y varios tipos de vasculitis.

II

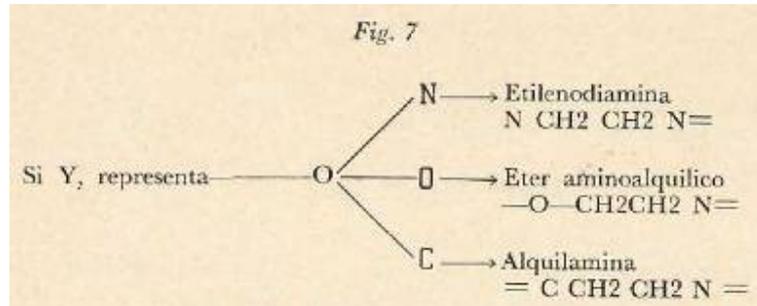
Los antihistamínicos compiten con la histamina en el sitio receptor de la célula y bloquean la acción de la histamina en los órganos efectores. No debe suponerse que los antihistamínicos se combinan químicamente con la histamina. Eso no ocurre ni in vivo ni in vitro; tampoco debe suponerse que interfiere en la reacción antígeno-anticuerpo, ni la liberación de histamina. La estructura óptima de los antihistamínicos es aquella en la que el radical aromático y la cadena lateral, son adecuados; es decir que se acopla bien con el área receptora de las células.

Fig. I





En esta fórmula Y puede ser carbono, oxígeno o nitrógeno. Si Y es nitrógeno, el compuesto pertenecerá al grupo de las etilenodiaminas. Si Y es oxígeno, el compuesto pertenecerá al grupo de Etanolaminas y si Y es carbono, el compuesto pertenecerá al grupo Alquilaminas. (Fig. 7).



Los antiguos antihistamínicos han sido mejorados por diversos conceptos, entre ellos: uso del dextroisómero de un compuesto dado en vez de su forma racémica; creación de los compuestos tipo Ciclizinas; creación del grupo Fenotiazina; creación de antihistamínicos con caracteres atropinoides; tabletas de acción prolongada y formas de antihistamínicos de acción prolongada. He aquí un resumen de los caracteres de los diferentes grupos:

- 1.—ETANOLAMINAS: Tienen fuerte acción sedante y efectos parecidos a los de la atropina. Pocos efectos gastrointestinales.
- 2.—ETILENODIAMINAS: Producen síntomas gastrointestinales más frecuentemente y la acción sedante es menos acentuada que en las Etanolaminas. Son muy eficaces.
- 3.—ALKÍLAMINAS: Son de alta potencia, así: 4 mgs. de clorfeniramina tienen igual potencia que 50 mgs. de los antihistamínicos más antiguos. Estimulan frecuentemente el sistema nervioso central. Producen somnolencia en un 20% de casos.
- 4.—MISCELÁNEO: Son de difícil clasificación, pues en tanto que la dimetpiridene (Forhista) y la fenindamina (Teforin) se pueden clasificar como alquilaminas, la fenindamina es químicamente similar a las ciclizinas. Producen poca somnolencia. La Ciproheptadina (Periactin), puede estimular el apetito.
- 5.—CICLIZINAS: Son probablemente las que menos somnolencia producen y tienen efecto de larga duración. Algunas tienen acción antiemética y tranquilizantes.
- 6.—FENOTIAZINAS: Son tranquilizantes y producen somnolencia, además producen agranulocitosis, daño hepático y fotosensibilidad.
- 7.—TROPINAS: El grupo de las tropinas está relacionado a la molécula de la atropina y tienen efectos anticolinérgicos. Entre ellos figuran Benztrofin y Clortropbenzil. Por su acción atropinoide tienen un lugar en el tratamiento del asm:

RESUMEN DE LOS ANTIHISTAMINICOS ACTUALES (+)

Nombre genérico	Nombre comercial	Grado de somnolencia	Duración aprox. de la acción (En horas)	Dosis promedio diaria en mg.	
				Adulto	Niño
I. ETANOLAMINAS					
Difenhidramina (Clorhidrato)	Benadril	++++	4.6	150	50
Difenhidramina. Teof.	Dramanine	++++	4.6	150	50
Doxilamina	Decapryn	++++	4.6	175	25
Feniltoloxamina	Bristamine	++++	4.6	150	50
Bromodifenhidramina	Ambodryl	+++	4.6	100	50
Carbinoxamina, racémica	Clistin	++	3.4	12	6
Carbinoxamina, dextro	Twiston	++	3.4	10	2
IIa. DI-ARIL-ETILENODIAMINAS					
Pirilamina	NeoAntergan	+++	4.6	150	50
Tripelennamina	Pyribenzamine	+++	4.6	150	50
Antozolina	Antistine	+	4.6	Colirio	
Tonzilamina	Meohetramine	+	4.6	300	100
Clemizola	Allecur, Reactrol	+	2.4	80	40
IIb. ARIL-TENIL-ETILENODIAMINAS					
Tenilpiramina	Histadyl, Thenylene	++	4.6	150	50
Cloroten	Tagathen	++	4.6	100	50
Tenildiamina	Thenfadil	++	4.6	60	15
III. ALKILAMINAS					
Feniramina	Trimeton	++	4.6	75	30
Clorofeniramina, racémica	Cloro-Trimeton	++	4.6	16	8
Clorofeniramina, dextro	Teldrin	+	4.6	8	4
Pirrobotamina	Polaramine	++	12	30	15
Bromofeniramina, racémica	Pyronil	+	4.6	16	8
Bromofeniramina, dextro	Dimetane	+	4.6	8	4
Tripolidina	Disomer	++	12	5	2.5
	Actidil				
IV. COMPUESTOS MISCELANEOS					
Fenindamina	Thephorin	+	4.6	100	40
Dimetpirindene	Forhital	+	4.6(?)	6	2
Ciproheptadina	Periactin	+++	4.20(?)	40	16
V. COMPUESTOS TIPO CICLIZINA					
Clorociclizina	Di-Paralene, Perazil	+	12	100	25
Ciclizina	Marezine	+	4.6(?)	150	75
Mecizina	Bonine	+	9.24	50	25
Hidroxizina	Atarax	+	4.6	75	30
Bucilizina	Softran	+	4.6(?)	150	75
Difenilpiralina	Diafen, Hispril	+	4.6	8	4
VI. COMPUESTOS FENOTIAZINICOS					
Prometazina	Phenergan	++++	24	50	20
Piratazina	Pyrrlazote	++	4.6	100	50
Cloropromazina	Thorazine	++	4.6(?)	100	40
Isotipendil	Theruhistin	+	4.6	12	6
Trimeprazina	Temarlil	++++	8.12	10	2.5
Metildiazina	Tacaryl	+	8.12	16	8

(*) Cuadro tomado de Wilhelm, R. R.

A.continuación exponemos en forma de resumen, para facilitar su revisión, los efectos inconvenientes de los antihistamínicos.

EFFECTOS INCONVENIENTES:

De 20 a 50% de las personas que toman antihistamínicos, revelan: (6) (7).

Trastornos generales: somnolencia, vómitos, sequedad de boca, constipación, desorientación, confusión, excitación, disturbios de la conciencia.

Trastornos cutáneos: eritema multiforme, cuadros pitiriasiformes, pitiriasis rosada, eczema, erupciones maculopapulares, exantemas, urticarias, púrpura. (13)

Más raramente producen: Disnea, anemia, leucopenia, agranulocitosis, convulsiones (14), ansiedad y angina de pecho (15). Aunque mejoran al principio, posteriormente hay trastornos en distintos órganos (16). *Difenhidramina* (2 benzhidriloxi-N, N-Dimetiletilamina) Benzhidramina; Benadril: Vasculitis alérgica cutánea aguda con erupción papulopurpúrica (17 y 19) y fotodermatitis (9); *Twiston RA* (Carbinoxamina, d-forma) : Fotodermatitis (9). *Anlazoline* (Antistina): Un paciente de 39 años desarrolló púrpura trombocitopénica. El test de provocación con 0.1 g. mostró baja de trombocitos desde 135.000 hasta 1.100 (11). Se han informado dos casos de agranulocitosis (20) y anemia hemolítica con hemoglobinemia e insuficiencia renal. La adición de antazolina in-vitro mostró aglutinación de eritrocitos del paciente por su propio suero. Aglutinó* también los de otras personas (21). *Themalidina* (Sandosten): Se han informado tres casos de agranulocitosis; uno mortal (22). *Tripeleennamina* (Piribenzamina): Mujer de 49 años de edad, a los 13 días de tratamiento presentó fiebre, urticaria, artralgia, desorientación y luego coma. Se recuperó. Hubo reproducción de los síntomas con la readministración de la droga (23). *Prometazina* (Fenergan) : Produce agresión benigna al riñón, reacciones neurológicas y psicológicas. A un paciente con alergia al Turpentine, se le administró la droga y después de otra dosis de 25 mgs. presentó temblor, fiebre, hematuria, anuria, asma, coma y muerte (24). Se ha descrito también dermatitis de contacto (25), fotoalergia (26) (9) y fotosensibilidad cruzada (27).

Acción estimulante central: El Trimeton: 1-fenil-2 (2 piridil) 3-dimetil amino propano (propempiridamina) es poco tóxico. Produce somnolencia intensa y mareos. En el Cloro-Trimeton: Maleato de 1- (p-clorofenil) 1-2 (2 piridil) -3-N, N, -Dimetilpropilamina, Maleato de clorofenipiridamina, el ion cloro incluido en el grupo fenil le confiere mayor actividad. Tiene acción estimulante central como la anfetamina. Es útil en algunos síndromes neuromotores. *Polaramine* (dextroclorfeniramina): Derivado destróico del compuesto racémico clorofeniramina. Tiene baja toxicidad (28 y 12), bloquea la zona receptora de las células impidiendo la acción de la histamina (29).

v

FOTOSENSIBILIDAD: Hasta hace poco se informaba fotosensibilidad a derivados de fenotiazina solamente (9). Recientemente un paciente y su hermana gemela con fotosensibilidad a Benadril y a (Twiston-RA), revelaron reacción fototóxica y fotoalérgica al test de contacto con varios otros antihistamínicos, excepto a Piribenzamina y Neohetramina.

Como el espectro de absorción de luz ultravioleta es similar en los antihistamínicos investigados, se supone que la diferencia de reacción, se debe a diferente fórmula estructural. Los dos compuestos que no reaccionaron al fototest tienen un grupo bencilo en su estructura.'

Podría este grupo bencílico condicionar la falta de sensibilización?

VI

POLISENSIBILIDAD: La sensibilidad monovalente a antihistamínicos puede convertirse en polivalente en los adictos (5). La Polisensibilidad se refiere a:

- 1- Sensibilidad (alérgica) específica. Sensibilidad cruzada (a otro químicamente relacionado).
- 2- Sensibilidad a un antihistamínico no relacionado químicamente (fenómeno de ampliación de la base).

VII

Los pacientes pueden a veces desarrollar cierta angustia por falta de recuperación y al final, cuando un cuadro eruptivo y pruriginoso, por ejemplo se ha prolongado mucho, puede desarrollarse una Neurosis de compensación y cuando aquei cede, el paciente puede presentar un eczema o una urticaria si cógemeos, a lo cual se ha llamado "Seguro de Compensación".

Se ha observado en fábricas en las que los obreros están expuestos a frecuentes sensibilizaciones como en la industria química (1), por ejemplo, la acción determinante de los factores psicológicos como cuando un obrero desarrolla un prurito intenso en determinado ambiente; se realizan todos los cambios necesarios para evitar que la causa continúe actuando y no obstante el prurito continúa, el que no desaparece sino hasta que se realiza un cambio total de las condiciones de vida del obrero en la fábrica, que no tienen nada que ver con la acción ejercida por el sensibilizante.

Todo esto revela la complejidad que el factor psicológico puede imprimir a la situación y que hay que comprender para evitar una mala interpretación de la acción de los antihistamínicos.

Conviene no olvidar que la aspirina eleva el denticel del prurito en un 55% aproximadamente, lo que puede ser de utilidad en algunos casos y es olvidado con frecuencia (2).

VIII

ANTÍDOTOS: La sobre dosificación de antihistamínicos produce somnolencia y sedación que pasa por una fase de excitación del sistema nervioso central y convulsiones. La administración de estimulantes a pacientes en fase de depresión, puede precipitar convulsiones y el tratamiento de la fase de excitación y convulsiva, con barbitúricos, puede producir sedación excesiva.

El uso de la histamina en el control de la intoxicación por antihistamínicos, no ha dado resultados clínicos aceptables. El azul de metileno no se ha usado clínicamente aún. El uso de un barbitúrico de acción muy corta como el tiopentaí sódico, ha dado resultados aceptables en la fase convulsiva. La fase de excitación sin convulsiones, es preferible dejarla sin tratamiento. El Benadril y el Aminoterín se detoxican mutuamente.

R E S U M E N

Se revisan los conceptos básicos concernientes a los antihistamínicos y se recuerda el esquema de configuración química de los mismos. Se puntualiza cómo se forma cada uno de los grupos en que actualmente se reúnen los antihistamínicos y se resumen los caracteres de tales grupos.

Se exponen resumidamente los efectos inconvenientes de estos compuestos su acción fotosensibilizante y su capacidad para producir sensibilidad mono o polivalente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—Alexander, L. J.: Desensitisation of the Penicillin-Sensitive Patient. *Arch. Dermat.* 68:323, 1953.
- 2.—Cormia, F. E. and Kuykendall, V.: *Arch. Dermat. and Syph.* 69:206, 1954.
- 3.—Fitzpatrick, R. J., Orr, L. M. and Stubbart, E.: Antihistamines as Local Anesthetic Agents for Isthmia Manipulations. *J. A. M. A.* 150:1092, 1952.
- 4.—Heyck, H.: Serotonin Antagonists in Treatment of Migraine and Horner's Syndrome. *Schweiz. med. Wochenschr.* 90:203, 1960.
- 5.—Klauder, J. V.: Actual Causes of Certain Occupational Dermatoses. *Arch. Dermat.* 85:441, 1962.
- 6.—Láinez, H.: Antihistamínicos: sus ventajas y riesgos. **Tercer** Congreso Centroamericano de Dermatología. Tegucigalpa, D. C., Honduras, C. A., 1961.
- 7.—Meyler, L.: «Side Effects of Drugs 1960». Ejercita Medica Foundation. Amsterdam.
- 8.—Robison, Harry M.: Evaluación of recent antinflammatory and antipruritic agents. Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Chicago, December 1962.
- 9.—Schreiber, M. M. and Naylor, L. Z.: Antihistamine Pliocosenitiitiy, *Arch. Dermat.* 86:58, 1962. 10.—Sicuteri, F.: Prophylactic and Therapeutic Properties of 1-Methyl-Lysergic Acid Butanolamide in Migraine. *Internat. Arch. Allergy* 15:300, 1959. 11.—Wilhelm, Rudolph F. E.: The Newer Anti-AUergic Agents. *The Medical Clinics of North America*. Vol. 45, 4, July, 1961. 12.—Zaroaona, Mayor O., G. y Co!.: Uso de la Dextroclorofeniramina en algunos padecimientos alérgicos. *Alergia* 8:22, 1960. 13.—*Presse Med.* 67:1163, 1959. 14.—*New Engl. J. Med.* 258:994, 1958. 15.—*Klin. Wschr.* 35:376, 1957. 16.—*Wieso. Klin. Wschr.* 68:97, 1956. 17.—*Proc. Mayo Clin.* 33:277, 1958.
- 18.—Traine, J.: Reciprocal Detoxifying Effects of Benadryl and Aminopterin. *Nature* 166:158, 1950.
- 19.—*Opusc. Med. (Stockn)* 3:112, 1958. 20.—*Nord. Med.* 58:1257, 1957. 21.—*Sem. Hop. Paris* 55:2652, 1959. 22.—*J. Maine Med. Ass* 49:335, 1958. 23.—*Lancet*: 885, 1958, 1. 24.—*Minerva Derm.* 34:115, 1959. 25.—*Brit. Med. J.* 359, 1960, 2. 26.—*Arch. Dermat.* 85:441, 1962. 27.—*J. Invest. Derm.* 29:319, 1957. 28.—*Alergia* 8:22, 1960. 29.—*Universitas Medica* 4, N° 4, 1959.