

Guion Explicativo para el empleo de material en diapositivas de la UA Farmacología de la Licenciatura de Médico Cirujano sobre:

Histamina y Antihistamínicos

Diapositiva 1

Datos de identificación.

Diapositiva 2

La histamina es una sustancia que se sintetizó por primera vez en 1907 y aislada posteriormente de tejidos de mamíferos, las hipótesis iniciales se basaron en efectos de la histamina intravenosa y síntomas de choque anafiláctico y daño hístico.

La histamina interviene de una manera muy importante en la secreción de ácido gástrico por el estómago, así como neurotransmisor y neuromodulador.

Diapositiva 3

Aspectos químicos de la histamina. La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido L-histidina, reacción catalizada en tejidos de mamíferos por la enzima histidina descarboxilasa, y una vez formada esta se almacena o se inactiva con rapidez.

Las principales vías metabólicas comprenden la conversión N-metilhistamina y ácido metilimidazolacético.

Casi toda la histamina hística está secuestrada y almacenada en gránulos de mastocitos y basófilos. La forma almacenada se inactiva biológicamente, y es liberada ante innumerables estímulos que permite que la amina ejerza sus acciones en tejidos vecinos. Los mastocitos abundan, especialmente en sitios susceptibles a lesión hística como son: conductos nasales, boca y pies, vasos sanguíneos en punto de bifurcaciones y de presión principalmente.

Diapositiva 4.

Otras funciones de la histamina. En el encéfalo se detecta histamina que no está presente en los mastocitos y que actúa como neurotransmisor en los mismos, tiene funciones como: regulaciones cardiovasculares, térmicas y de peso corporal, dormir y despertar. Un sitio extraneuronal importante de almacenamiento y liberación son las células similares a las enterocromafines.

Diapositiva 5.

Almacenamiento y liberación de histamina.

1. Liberación inmunitaria.

El principal mecanismo fisiopatológico de la liberación de histamina causada por mastocitos y basófilos es inmunitario.

Estas células son sensibilizadas por los anticuerpos IgE adheridos a membranas superficiales, y se desgranulan de manera explosiva.

Esto obliga a contar con energía y calcio, por lo que la desgranulación ocasiona la liberación simultánea de histamina y trifosfato de adenosina (ATP) y otros mediadores almacenados en los gránulos.

La histamina liberada por el mecanismo por dicho mecanismo es mediadora de reacciones alérgicas inmediatas como la rinitis alérgica primaveral y la urticaria aguda.

Cuando las reacciones inmunitarias son causadas por IgG o IgM, activan a la cascada del complemento y liberan histamina de células cebadas y basófilos.

Diapositiva 6

Almacenamiento y liberación de histamina.

(Liberación inmunitaria)

- La histamina endógena tiene una función moduladora en diversas reacciones del tipo inflamatorio e inmunitario.
- Una vez que se causa lesión al tejido, la histamina que ha sido liberada, provoca una vasodilatación local lo que lleve a salida de mediadores de la inflamación aguda y anticuerpos presentes en el plasma.
- Libera el contenido del lisosoma y funciones de linfocitos T y B.
- La mayoría de estas acciones son mediadas por receptores H₂ y H₄.

Diapositiva 7.

2. Liberación química y mecánica.

- Cuando hay lesión tanto química como mecánica a los mastocitos, se produce un proceso de desgranulación, lo que conlleva a una liberación de histamina.
- Hay procesos en los cuales no se produce desgranulación, si no la liberación de histamina se da por desplazamiento, como es caso de la morfina tubocurarina, que desplazan la histamina de su forma almacenada desde el interior de la célula, no requiere ningún tipo de energía.

Diapositiva 8

Farmacodinámica

Cuando la histamina ejerce sus acciones es al unirse con receptores específicos, los cuales son distintos y se han clasificado en: H₁, H₂, H₃ y H₄.

A pesar de que son del mismo grupo, son muy diferentes entre sí como es caso de H₁ y H₂, que difieren de manera muy significativa, pero guardan más semejanzas con los receptores muscarínicos 5-HT, que entre sí. El receptor H₄ guarda semejanza con H₃, aunque no guarda relación con los otros receptores de histamina.

Diapositiva 9

Efectos de la histamina en tejidos y órganos y sistemas.

Se ha demostrado que los 4 receptores tienen actividad en diferentes órganos y sistemas, como son:

1. Sistema nervioso.
2. Aparato cardiovascular.
3. Musculo bronquiolar
4. Musculo de aparato digestivo
5. Otros órganos de músculo liso
6. Tejido secretor
7. La triple respuesta.

Diapositiva 10.

Efectos de la histamina en tejidos, órganos y sistemas.

1. **Sistema nervioso.** La histamina es un estimulante que resulta potente en las terminaciones nerviosas, particularmente en las que median el dolor y el prurito. Los receptores H₃, presinápticos, intervienen de manera importante en la modulación de la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso.
2. **Aparato cardiovascular.** En el humano si se administra histamina con venoclisis por ejemplo, se causa una disminución en las cifras de tensión arterial tanto sistólica como diastólica, así como una aceleración en la frecuencia cardiaca, estos cambios provocados por la vasodilatación que directa que la histamina causa en las arteriolas y los esfínteres capilares.

Diapositiva 11

- 3. Musculo liso bronquilar.** En los seres humanos la histamina origina broncoconstricción medida por receptores H1. la respuesta de la histamina puede bloquearse con fármacos, que bloqueen al sistema nervioso autónomo como agentes ganglionares o antagonistas de receptores H1.
- 4. Musculo liso del tubo digestivo.** La histamina contrae el musculo liso del tubo digestivo y en grandes dosis, puede causar diarrea. Mediada por receptores H1.
- 5. Otros órganos del musculo liso.** Ejerce efecto significativo en mujeres embarazadas, que sufren reacciones anafilácticas, pueden provocar aborto por contracciones inducidas por la histamina.

Diapositiva 12

- 6. Tejido secretor.** La histamina es un estimulante potente de la secreción de ácido gástrico por el estómago, claro en menor magnitud que la pepsina gástrica. Efecto causado por receptores H2 en células parietales de estómago. Y se acompaña de una mayor actividad de adenilciclasa, de mayo de concentración de AMPc.
- 7. La triple respuesta.** Una inyección de histamina intradérmica, puede causar una respuesta característica donde se incluyen: RUBOR, EDEMA, ERITEMA. Este efecto es causado por la intervención de tres tipos de células diferentes, células de musculo liso en la microcirculación, endotelio de capilares, o venillas, y terminaciones sensitivas. Pueden acompañarse de sensación de prurito.

Diapositiva 13

Farmacología clínica de la histamina.

- **Usos clínicos:** La histamina en aerosol solo se usó para comprobar la hiperreactividad bronquial. Sin otra aplicación en la actualidad.
- **Efectos tóxicos y contraindicaciones:** Incluyen hiperemia cutánea, hipotensión, taquicardia, cefalea, ronchas, broncoconstricción, y perturbaciones gastrointestinales.

Diapositiva 14

Antagonistas del Receptor H₁

Los compuestos que se encargan de bloquear los efectos de la histamina en forma competitiva han sido utilizados desde hace mucho tiempo para tratar los trastornos alérgicos. Pueden ser adquiridos sin prescripción médica.

Diapositiva 15

Farmacología básica de los antagonistas de H₁: Aspectos químicos

Se ha dividido a este grupo de fármacos en dos categorías: Primera y segunda generación, por los efectos potentemente sedantes de la mayoría de los miembros de la primera generación es la diferencia entre estos dos grupos, aunque también tienen mayor capacidad para bloquear a los receptores del sistema nervioso autónomo, y en el caso de los de la segunda generación tienen una acción sedante mucho menor. La mayoría de los antagonistas son aminas estables con la estructura general.

Diapositiva 16

Farmacología básica de los antagonistas de H₁: Farmacocinética

Los agentes de este grupo se absorben con rapidez y alcanzan su concentración máxima en 1-2 horas, tienen una amplia distribución en el organismo, y los de la primera generación tienen una facilidad para penetrar en el sistema nervioso central. Algunos de estos fármacos se metabolizan de manera extensa en el hígado. Los de la segunda generación se metabolizan por el sistema CYP3A4, por lo que presentan interacciones importantes como con el ketoconazol.

Diapositiva 17

Farmacología básica de los antagonistas de H₁: Farmacodinamia

Los antagonistas de H₁ neutros y los antagonistas H₁ aminoran o bloquean los efectos de la histamina, por una unión competitiva y reversible con estos receptores. Se demostró que algunos antagonistas son más bien agonistas reversibles y es posible que la mayoría actúen de esta manera.

Los antagonistas de H₁ de primera generación poseen muchas acciones por las cuales bloquean los efectos de la histamina, esto puede ser consecuencia de la semejanza de la estructura con la de fármacos de efectos en receptor muscarínicos.

Los principales efectos de estos fármacos son: la sedación, acciones antieméticas y anti náuseas, Efectos antiparkinsonianos, Acciones anticolinoceptoras, acciones de bloqueo de adrenorreceptores, Acción de bloqueo de serotonina, Anestesia local.

Diapositiva 18.

Farmacología básica de los antagonistas de H₁: Farmacodinamia

1. **Sedación.** Es un efecto frecuente de la primera generación de antagonistas de H₁, pero su intensidad depende del fármaco y su subgrupo químico, este efecto es muy notable en algunos fármacos, y se llegan a utilizar como somníferos auxiliares. Deben usarse en horas nocturnas.
2. **Acciones anti náuseas.** Los fármacos de la primera generación son muy activos para evitar la cinetosis, se usó como auxiliar en las náuseas matutinas durante el embarazo.

Diapositiva 19

Farmacología básica de los antagonistas de H₁: Farmacodinamia

3. **Efectos antiparkinsonianos.** Algunos de los antagonistas de este grupo y en particular la difenhidramina muestran efectos que suprimen los síntomas extrapiramidales que surgen con algunos antipsicóticos, la administración de estos fármacos antagonistas será parenteral.
4. **Acciones anticolinérgicas.** Etonolamida entre otros, muestran efectos atropiniformes. Se obtienen beneficios en la rinitis alérgica, sin embargo muestra signos desfavorables como es la diplopía.
5. **Acciones de bloqueo de adrenergicos.** Estos efectos pueden mostrarse en muchos antagonistas de este grupo H₁, especial en el grupo de la fenotiazina, solo que como efecto indeseable se presenta hipotensión ortostática en personas susceptibles

Diapositiva 20

Farmacología básica de los antagonistas de H₁: Farmacodinamia

6. **Bloqueo de serotonina.** Ciproheptadina, intensos bloqueos de receptores de serotonina.
7. **Anestesia local.** Fármacos de la primera generación son anestésicos locales potentes. Difenhidramina y prometazona son más potentes que la procaína.

Diapositiva 21

Fármacos Antihistamínicos de Primera Generación.

Etanolamidas.

- Carbinoxamida Dosis: 4-8 mg Sedación leve- moderada
- Dimenhidrinato Dosis: 50mg Sedación intensa, actividad contra cinetosis
- Difenhidramina: Dosis: 25-50 mg Sedación intensa, actividad contra cinetosis.

Diapositiva 22

Fármacos Antihistamínicos de Primera Generación.

Derivados de Piperazina

- Hidroxizina Dosis: 15-100 Sedación intensa
- Ciclizina Dosis: 25-50 Sedación leve, actividad contra cinetosis
- Mezclizina Dosis: 25-50mg Sedación leve, efecto contra cinetosis.

Diapositiva 23

Fármacos Antihistamínicos de Primera Generación.

Derivados Fenotiazídicos.

- Prometazina Dosis: 10-25 mg Sedación notable, antiemético, bloqueo α

Diversos

- Ciproheptadina Dosis: 4 mg Sedación moderada, posee actividad antiseronínica.

Diapositiva 24

Fármacos Antihistamínicos de Segunda Generación.

Piperidina

- Fexofenadina Dosis: 60 mg

Diversos

- Loratadina Dosis: 10 mg Acción más duradera
- Cetirizina Dosis: 5-10 mg

Diapositiva 25

Usos Clínicos de Antagonistas del Receptor H₁

- A. Reacciones alérgicas. en general se consideran la primera opción para evitar o combatir síntomas de reacciones alérgicas. En la rinitis o la rinosinusitis primaveral y la urticaria
- B. Cinetosis y alteraciones vestibulares. Hay algunos fármacos que son más efectivos para combatir la cinetosis, como ya se vieron anteriormente. Se ha confirmado que algunos fármacos resultan de utilidad contra el síndrome de Ménière.

Diapositiva 26

Efectos Indeseables e Interacciones Medicamentosas.

Algunos efectos de estos son la sedación, acción antimuscarínica, que muchas veces se usan más bien con fines terapéuticos. Algunos efectos tóxicos poco deseables son: convulsiones en niños, hipotensión postural, y reacciones alérgicas.

Los primeros agentes de la segunda generación de fármacos, como terfenadina astemizol, al exponerse a ketoconazol, itraconazol o antibióticos macrólidos como la eritromicina, de modo simultáneo, presentaron.

Diapositiva 27-28

Antagonistas del receptor H₂

En estudios se vio que agonistas del receptor H₁ no influían en la secreción del ácido del estómago introducida por histamina. La manipulación de la molécula de histamina dio como resultado la obtención de fármacos que bloquean la secreción de ácido gástrico, pero no tenían efectos agonistas o antagonistas al nivel de H₁. El receptor H₂, muestra actividad constructiva y algunos antagonistas de H₂ son antagonistas inversos. Dada la incidencia de enfermedad de ulcera péptica despertó gran interés por las posibilidades terapéuticas de los antagonistas del receptor H₂ originalmente, y además tiene la capacidad de disminuir la secreción de ácido gástrico con efectos tóxicos muy pequeños.

Diapositiva 29-30

Antagonistas del Receptor H3 Y H4

No se dispone hoy en día de los ligandos selectivos con H₃ o H₄, para su empleo clínico general, pero existe enorme interés por sus posibilidades terapéuticas. Los ligandos con selectividad por H₃ en trastornos del sueño, la obesidad y problemas de la esfera cognitiva y psiquiátrica. Los antagonistas de H₄ podrían utilizarse en cuadros inflamatorios crónicos como el asma, en que intervienen de manera decisiva los cromófilos y los mastocitos. No se cuenta con un ligando con selectividad por un H₄ para ser usado en seres humanos, pero además de los agentes en investigación. Algunos estudios sugieren que los antagonistas del receptor H₄ pudieran ser útiles contra el prurito.

Diapositiva 31

Bibliografía

Katzung B.G, Masters SB, Trevor A.J. Farmacología Básica y clínica (13^a Ed). McGraw Hill 2016.

J. Florez, J.A Armijo, Á. Mediavilla. Farmacología humana. (5ta Ed). Elsevier Masson 2008.

L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (12^a Ed). Mc Graw Hill 2011.

Diapositiva 32

Muchas Gracias!!! Imagen de Urticaria