

ULL

Universidad
de La Laguna

Departamento de
Medicina Física y
Farmacológica



Prof.^a Dra. D.^a Susana Abdala Kuri
Prof. Dr. D. Domingo Martín Herrera
Prof.^a Dra. D.^a Sandra Dévora Gutiérrez

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es_ES

TEMA 11

HISTAMINA

AUTACOIDE

- Griego
 - ✓ *Autos*= mismo
 - ✓ *Akos*= alivio, remedio, agente medicinal
- Sustancia formada en células orgánicas → efectos ≈ medicamentos
- Propiedades
 - ✓ ↓ cantidades y desarrollan acciones y efectos fisiológicos
 - ✓ Efecto cercano o inmediato al tejido productor (hormonas locales)
 - ✓ Estructura química variada. Destacan
 - Histamina
 - Serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT)
 - Eicosanoides
 - ✓ Duración de efecto corto → pocos segundos

HISTAMINA

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

- 1907 → fue sintetizada antes de identificarse su importancia biológica (β -imidazoletilamina)
- Se detectó como estimulante uterino en extractos de cornezuelo de centeno → contaminantes
- 1910, 1911 → Dale y Laidlaw → estimulaba muy diversos músculos lisos y tenía intensa acción vasodepresora
- 1927 → Best y cols. aislaron H de muestras frescas de hígado y pulmón → constitutivo natural del organismo
- 1929 → Lewis y cols. → sustancia H → sustancia con las propiedades de la histamina liberada por células de la piel tras acción de estímulos traumáticos
- 1937-1944 → Instituto Pasteur se desarrollaron los primeros antihistamínicos (fenbenzamina y pirilamina)

HISTAMINA

GENERALIDADES

- Del griego *histos* = tejido
- Amina sintetizada en 1907 y posteriormente aislada en los tejidos
- Involucrada
 - ✓ Mediador inflamación y reacciones alérgicas
 - ✓ Regulación secreción ácida gástrica
 - ✓ SNC → NT (estado vigilia, control apetito)
- **Síntesis**
 - ✓ Histidina - Histidina descarboxilasa → Histamina

HISTAMINA

GENERALIDADES

- *Almacenamiento*

- ✓ Principalmente mastocitos (ppal. reserva en mamíferos) y basófilos
- ✓ Otros: células nerviosas, dendríticas, de tipo enterocromoafín, monocitos, ...

- *Liberación* → mecanismo + importante → inmunológico

Primer contacto alergeno

Estimula producción IgE (linfocitos B)



Unión superficie mastocitos y basófilos

Nueva exposición alergeno



Unión > 1 molécula IgE (unida R superficie celular)

Complejo alergeno-IgE-R → movilización Ca^{2+} → desgranulación (liberación H)

HISTAMINA

GENERALIDADES

- *Factores desencadenantes liberación*
 - ✓ Medicamentos: atropina, morfina
 - ✓ Picadura de insectos
 - ✓ Uso bisutería
 - ✓ Algunos alimentos (pescado, mariscos)
 - ✓ Transfusión sanguínea de grupo \neq donante

HISTAMINA

RECEPTORES

- Familia R ligados a proteínas G. En SNC hay R H₁, H₂ y H₃

| TIPO | LOCALIZACION | FUNCION |
|-------------------------------|--|---|
| Receptor H₁ | <ul style="list-style-type: none">• Músculo liso de vasos, bronquios y tracto GI• Tejido conducción del corazón, en algunas células secretoras y terminaciones nervios sensitivos | <ul style="list-style-type: none">• Vasodilatación• Broncoconstricción• Dolor y picor ante picadura de insectos• Principal R implicado en rinitis alérgica y en mareo por movimiento |
| Receptor H₂ | <ul style="list-style-type: none">• Células parietales mucosa gástrica | <ul style="list-style-type: none">• Regulación secreción de HCl |
| Receptor H₃ | <ul style="list-style-type: none">• SNC → localización presináptica• Densidad en periferia es ↓ | <ul style="list-style-type: none">• Actúa como autoR• Inhibe síntesis y liberación de H y otros NT |
| Receptor H₄ | <ul style="list-style-type: none">• Fuerte homología estructural con H₃• Médula ósea, células de origen hematopoyético (eosinófilos, mastocitos)• Aparato digestivo (< medida) | <ul style="list-style-type: none">• F(x) fisiológica desconocida por el momento |

HISTAMINA

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

▪ Aparato CV

✓ Vasodilatación

- H₁ (> afinidad por H) → comienzo rápido y breve
- H₂ → dilatación + lenta y que dura + tiempo

✓ ↑ permeabilidad capilar

✓ Triple respuesta de Lewis

- Producida por inyección intradérmica de H o su liberación local

1. Enrojecimiento → vasodilatación directa
2. Eritema → + lentamente por vasodilatación refleja
3. Formación de una pápula en lugar de inyección

✓ Si se inyecta en circulación gral.

- Enrojecimiento, taquicardia, cefalea pulsátil e hipotensión

HISTAMINA

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

▪ Músculo liso no vascular

✓ Árbol bronquial

- H₁

- Broncoconstricción con escasa participación en enfermedad broncoespástica

- Si luz bronquial pequeña (broncoconstrictores) → ↑ o ↓ de H₁ > repercusión; asmáticos muy sensibles a la acción de la H

✓ ↑ contracción fibra lisa intestinal

▪ Glándulas

✓ Mucosa gástrica → ↑ secreción pepsina y HCl (H₂)

- Independiente de gastrina o actividad PS

- Sinergismo; bloqueo H₂ → ↓ capacidad activadora de los otros 2 factores

✓ Dosis ↑ → estimula secreción de otras glándulas (médula suprarrenal)

HISTAMINA

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

- Terminaciones nerviosas sensitivas

- ✓ H₁

- ✓ Sensación de picor (reacciones urticaria, picaduras de insecto) y de dolor (lesión tisular)

- SNC

- ✓ Diversas f(x) cerebrales

- Memoria y actividad cognitiva

- Ciclo sueño-vigilia

- Control central secreciones endocrinas y de la circulación sanguínea

HISTAMINA

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA EN LA ACTIVIDAD HISTAMÍNICA

▪ Agonistas

- ✓ Escaso interés terapéutico
- ✓ Sales de H
 - Prueba de alergenos por punción (control +)
 - Inyectable + IL-2 → tratamiento leucemia mieloide aguda (med. huérfano)
- ✓ Betahistina (estructura \approx H)
 - Antivertiginoso → síndrome de Menière (vértigos, pérdida de audición y acúfenos)
 - Mecanismo de acción no del todo conocido
 - Agonista débil H_1 y antagonista H_3 → mejora microcirculación del oído interno

▪ Antagonistas

- ✓ Interés terapéutico
- ✓ H_1 → tratamiento procesos alérgicos
- ✓ H_2 → acción terapéutica en úlcera digestiva
- ✓ H_3 y H_4 → continúan en estudio

HISTAMINA

ANTIISTAMÍNICOS H₁

- Antagonizan acciones de la H
 - ✓ Antagonistas competitivos reversibles
 - ✓ Actualmente → agonistas inversos de R H₁

CLASIFICACIÓN

I. Antihistamínicos H₁ clásicos

- Bloquean R H₁ periféricos y centrales
- Provocan cierto grado de sedación
- Acción no del todo selectiva → inhiben R

✓ Colinérgicos
(centrales y periféricos)

✓ Serotoninérgicos

✓ α-adrenérgicos

✓ Dopaminérgicos

- ✓ Acciones farmacológicas por bloqueo → factor limitante

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

▪ Principios activos

✓ *Etanolaminas*

- Difenhidramina (v.o.)
 - Insomnio ocasional
 - Asociado otros p.a. → procesos catarrales* (niños → hiperexcitabilidad)
- Dimenhidrinato (v.o.)
 - Cinetosis
- Clemastina (v.t.)
 - Dermatitis → no comercializado

✓ *Etilendiaminas*

- Mepiramina (v.o., inyectable)
 - Bronquitis aguda y crónica (broncoconstricción)

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

✓ *Alquilaminas*

- Clorfeniramina (v.o.)
 - Asociado otros p.a. → procesos catarrales* (niños → hiperexcitabilidad)
- Dexclorfeniramina (v.o., v.t., inyectable)
 - Urticaria, rinitis, conjuntivitis, anafilaxis, picaduras insectos
- Doxilamina (v.o.)
 - Insomnio ocasional
 - Náuseas y vómitos (embarazo)

✓ *Piperacinas*

- Meclicina
 - Cinetosis
- Hidroxizina
 - Tratamiento prurito y urticaria
 - Adultos → ansiedad (riesgo arritmogénico)

HISTAMINA

ANTIISTAMÍNICOS H₁

✓ *Fenotiazinas*

- Prometazina
 - Afecciones alérgicas de vías respiratorias (v.o.)
 - Alergias cutáneas (v.t)
- Trimeprazina (alimemazina)
 - Alergias
 - Niños → irritación, tos, insomnio (no sólo anti-H₁)

✓ *Otros*

- Ketotifeno
 - Conjuntivitis alérgica (colirio)
 - Reacciones alérgicas de cualquier etiología (v.o.)
- Dimetindeno
 - Reacciones cutáneas

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

| USO TERAPÉUTICO | PRINCIPIO ACTIVO | |
|--|---|---|
| Insomnio ocasional (hipnótico) | Difenhidramina (v.o.) | Doxilamina (v.o.) |
| Procesos gripales* | | Clorfeniramina (v.o.) |
| Cinetosis | Dimenhidrinato, Medicina (v.o.) | |
| Dermatitits | Dexclorfeniramina (v.o., v.t.), Clemastina (v.t.) | |
| Bronquitis | Mepiramina (v.o.) | |
| Nauseas, vómitos (embarazo) | Doxilamina (v.o.) | |
| Ansiedad | Hidroxizina (v.o.) | |
| Prurito, urticaria (alergias cutáneas) | | Dexclorfeniramina (v.o), Dimetindeno (v.t.) |
| | | Prometazina (v.o.,v.t.) |
| Alergia vías respiratorias | | |
| Conjuntivitis alérgicas | Dexclorfeniramina (v.o), Ketotifeno (v.o.,v.t.), Trimeprazina (vo.) | |
| Alergias otra etiología | | |

HISTAMINA

ANTIISTAMÍNICOS H₁

ASOCIACIÓN CON OTROS FÁRMACOS

- Formulaciones antigripales y anticatarrales
 - ✓ Analgésico menor (paracetamol)
 - ✓ Sedante u opioide menor (codeína)
 - ✓ Antitusígeno (dextrometorfano)
 - ✓ Simpaticomimético (pseudoefedrina)
 - ✓ Antihistamínico
- A tener en cuenta
 - ✓ Se favorece sedación y aturdimiento
 - ✓ Asociados con alcohol potencian esta acción depresora
 - ✓ En niños → asociación antiH-simpaticomimético puede ser excitante
 - ✓ Necesidad de mantener controlado el síntoma (malestar, fiebre) obliga a ingerir el resto de los productos

HISTAMINA

ANTIISTAMÍNICOS H₁

II. Antihistamínicos H₁ de segunda generación

- Antihistamínicos no sedantes
- + selectivos
- No atraviesan BHE
- Perfil ≠ efectos adversos y apenas producen sedación
- De elección → tratamientos prolongados
- Principios activos
 - ✓ Cetirizina, levocetirizina, rupatadina, loratadina, ebastina, mizolastina (v.o.)
 - Reacciones alérgicas → rinitis, rinoconjuntivitis, urticaria, ...
 - ✓ Azelastina, levocabastina (colirio, solución pulverización nasal)
 - Conjuntivitis alérgica
 - Rinitis alérgica

HISTAMINA

ANTIISTAMÍNICOS H₁

II. Antihistamínicos H₁ de tercera generación

- Metabolitos activos → segunda generación
- + potentes
- Vd + ↓
- < RA e interacciones con otros fármacos
- Principios activos
 - ✓ Desloratadina, fexofenadina
 - ✓ Reacciones alérgicas → rinitis, rinoconjuntivitis, urticaria, ...

HISTAMINA

ANTIISTAMÍNICOS H₁

FARMACOCINÉTICA

- Todos → buena absorción oral
- B_d < 50% → ↑ fenómeno 1^{er} paso
- C_{máx} → 2-3 horas
- Mayoría metabolismo hepático (CYP3A4) → trastornos ritmo cardíaco
 - ✓ Metabolitos activos metabolismo hepático ↓↓ → mejor perfil seguridad (fexofenadina y desloratadina)
- 2^a generación
 - ✓ No atraviesa BHE
 - ✓ Duración acción 12-24 h → 1 dosis/día
- Atraviesan BP → precaución embarazo

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

REACCIONES ADVERSAS

- Abundantes y frecuentes
- 1^a generación → SNC y bloqueo colinérgico. Uso continuado → tolerancia sedación
- SN
 - ✓ **Somnolencia**, sedación, cansancio, debilidad, ataxia, conducta delirante (ancianos) y coma
 - ✓ Acúfenos, vértigo, diplopía, visión borrosa y dilatación de pupilas
 - ✓ Insomnio, cefalea, nerviosismo, temblores y parestesias
 - ✓ **Niños** → **síntomas excitadores**
 - ✓ Convulsiones

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

REACCIONES ADVERSAS

▪ Acción anticolinérgica

- ✓ **Sequedad** boca nariz y garganta, disuria, polaquiuria/retención urinaria
- ✓ Aparato digestivo
 - Nausea, dolores epigástricos, vómitos, diarrea/estreñimiento, pérdida apetito

▪ CV

- ✓ Taquicardia, hiper/hipotensión
- ✓ Muy poco frecuente → arritmia taquicardizante (*torsades de pointes*)(2^a generación)

▪ Otros

- ✓ Leucocitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica → muy infrecuente
- ✓ Aplicación tópica → reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad dérmica

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

I. Procesos de carácter alérgico

- Tipo exudativo
- Efecto paliativo → no actúa Ag-Ac
- Preferible 2ª generación → < efecto sedante
- *Rinitis y conjuntivitis alérgica estacional*
 - ✓ Rinorrea , estornudo, picor de ojos, nariz y garganta
 - ✓ No mejoran congestión nasal
 - ✓ Síntomas + intensos 1ª h mañana → preparado de acción prolongada al acostarse
 - ✓ Gralmente v.o. (aplicación tópica)
 - ✓ Rinitis perenne → - útiles (cuadro congestivo)
 - ✓ Rinitis catarrales y gripales eficaz por acción anticolinérgica (↓ rinorrea)

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

- *Urticaria aguda*
 - ✓ Actúan particularmente sobre picor (- sobre el edema)
- *Dermatitis atópica/de contacto*
 - ✓ Alivio del prurito intenso → acción sedante (clásicos)
 - ✓ Aplicación dérmica repetida → reacciones locales de hiper y fotosensibilidad
- *Angioedema*
 - ✓ Eficacia variable
 - ✓ Si grave (afectada laringe) → adrenalina + hidrocortisona y antiH en dosis ↑↑
- *Reacciones anafilácticas*
 - ✓ Si graves → adrenalina + cortisol
 - ✓ Menos graves → antiH controlan urticaria, el edema y el picor

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

- ✓ Eficacia escasa en broncoespasmo → intervienen muchos otros mediadores
- ✓ Solos (o + corticoides)
 - Prevenir las reacciones a inyecciones de medios de contraste
 - Reacciones alérgicas a fármacos diversos o a transfusiones sanguíneas
 - También alivian síntomas agudos de picaduras de insectos
- *Enfermedad del suero*
 - ✓ Mejoran lesiones urticariales y edematosas → no influyen sobre artralgia o fiebre
 - ✓ Poco eficaces en alergia alimentaria
- *Asma bronquial*
 - ✓ Utilidad ha quedado totalmente relegada

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₁

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

II. Procesos de carácter no alérgico

- Cinetosis
- Vértigo (cinarizina, flunarizina)
- Vómitos (embarazo)
- Hipnóticos
- En asociación preparados anticatarrales y antitusígenos
- Aumento del apetito (pizotifeno, ciproheptadina)

HISTAMINA

ANTI-HISTAMÍNICOS H₂

- Primeros antiseoretos potentes
- Actualmente → 2ª elección
 - ✓ No logran pH intragástrico > 4
 - ✓ Sobrepasados por IBP → > eficacia antisecretora y acción + predecible en ERGE
- Ranitidina (v.o.; v. parenteral), famotidina (v.o.) (antiácidos, antiulcerogénicos)

ACCIÓN SOBRE SECRECIÓN ÁCIDA

- Compiten con H → específica y reversible (H₂)
- ↓ producción ácido → relación estricta con dosis y concentraciones plasmáticas
- Particularmente efectivos sobre secreción nocturna
- Potencia antisecretora ≠ entre fármacos
 - ✓ No cambios en efectividad → variaciones en la dosis
- Máx. efecto inhibidor → ↑ dosis no ↓ producción de ácido pero sí ↑ duración de efectos

HISTAMINA

ANTI-HISTAMÍNICOS H₂

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Bloquean H₂ mucosa gástrica → control secreción gástrica
- Inhiben secreción jugo gástrico
 - ✓ Estimulada por H, gastrina y pentagastrina
 - ✓ Estimulación colinérgica endógena o exógena
- Reduce actividad secretora gástrica
 - ✓ Condiciones basales
 - ✓ Estimulada fases neurogénica, mecánica y química de la digestión
- Inhiben secreción estimulada por shock, estrés, insulina, cafeína y AINEs
- A veces efecto rebote al suspender

HISTAMINA

ANTIHIISTAMÍNICOS H₂

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

- Absorción oral buena
- C_{máx} 1-3 h
- Administración con alimentos no ↓ absorción (sí con antiácidos o sucralfato)
- Atraviesan barreras orgánicas
 - ✓ Líquido cefalorraquídeo, circulación fetal y leche materna
- Eliminación
 - ✓ Vía oral → hepática
 - ✓ Vía i.v. → renal
- Insuficiencia renal → se prolonga t_{1/2} → ↓ dosis

HISTAMINA

ANTI-HISTAMÍNICOS H₂

REACCIONES ADVERSAS

- Muy reducidas en número e importancia
- Tratamientos prolongados
 - ✓ Tolerancia → ↓ actividad
 - ✓ Interrupción brusca → hipersecreción ácida de rebote (nocturna)
 - ✓ Ginecomastia, hiperprolactinemia, alteraciones de la libido e impotencia

ANTI-HISTAMÍNICOS H₃ Y H₄

- Ninguno comercializado

HISTAMINA

INHIBIDORES DE LA LIBERACIÓN DE HISTAMINA

I. Derivados de la khellina

- Cromoglicato disódico (no comercializado)
 - ✓ Derivado planta (*Ammi visnaga*) → propiedades broncodilatadoras
 - ✓ Profilaxis broncoespasmo
- Nedocromilo
 - ✓ Profilaxis broncoespasmo
 - ✓ Acción + rápida que cromoglicato
 - ✓ Comercializado
 - Inhalador → asma
 - Colirio → conjuntivitis alérgica

II. Otros

- Ketotifeno (clásicos)
- Mequitazina (intermedio) → no acción sedante ni anticolinérgica
- Cetirizina, azelastina (2ª generación)

**«SI TE HACE LLORAR Y TE DEJA SIN
RESPIRACIÓN, NO ES AMOR, ES
ALERGIA».**