

# **ANTIISTAMINICOS Y ASMA: REVISION**

## **DEL TEMA Y ENSAYO CLINICO**

**Dr. Plutarco Naranjo**  
**Centro de Investigaciones Alérgicas**  
**Quito, Ecuador**

Se han sintetizado hasta hoy varios cientos de compuestos químicos con actividad antihistamínica. De éstos por lo menos unas dos decenas han llegado a la fase de aplicación terapéutica, para el tratamiento sintomático de varias afecciones alérgicas. (1)

Los antihistamínicos pertenecen a varios grupos químicos, desde los de estructura simple, consistente en un cuerpo difenílico y una cadena lateral etanol-amínica, hasta compuestos tricíclicos como la prometazina o de estructura aún más compleja como la ciproheptadina. Aunque todos tienen, en común, la actividad antihistamínica, presentan también una amplia gama de otros efectos farmacodinámicos (2), la mayoría de ellos considerados como efectos colaterales, entre los que sobresalen los efectos depresivos del sistema

nervioso central y los efectos anticolinérgicos.

### **ANTIISTAMINICOS Y EFECTOS COLATERALES**

Uno de los objetivos de la investigación químico-farmacológica ha sido obtener antihistamínicos más potentes bajo la hipótesis de que al administrar en dosis menores, ofrezcan la ventaja de producir sólo efectos colaterales mínimos. En el primer aspecto la investigación científica ha sido exitosa y de drogas como la difenhidramina (Benadryl) o la prometazina (Fenergán), de las cuales se requieren dosis de 50 a 100 mg, por vez, para el adulto, se ha llegado a antihistamínicos tan potentes como la clemastina (Tavegyl), de la cual no se requiere sino una dosis de 1 mg., por vez. En cambio, en



el segundo aspecto, el resultado no ha sido el deseado. La clemastina, a pesar de la baja dosis terapéutica que se necesita, produce efectos depresivos, relativamente intensos.

La mayoría de los primeros antihistamínicos, como la difenhidramina y los fenotiazínicos, en especial la prometazina, resultaron ser drogas anticolinérgicas potentes, siendo capaces de disminuir la producción de secreciones bronquiales y, en cambio, au-

mentar la densidad de éstas, tornando su eliminación en más dificultosa. En el campo clínico se observó que en ciertos pacientes los antihistamínicos provocaban un aumento de los síntomas del asma.

### EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE LOS ANTIHISTAMINICOS

Ante la variedad de compuestos antihistamínicos y la diversidad de su

#### TABLA I

#### ANTIHISTAMINICOS:

#### ESCALA DE EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA (DESI)

**1. EFFECTIVOS EN:**

URTICARIA, DERMOGRAFISMO,  
ANGIOEDEMA

RINITIS (ESTACIONAL, PERENNE, VASOMOTORA)

CONJUNTIVITIS ALERGICA

REACCION ANAFILACTICA (+ ADRENALINA)

PREVENCION DE REACCIONES ALERGICAS SANGUINEAS.

**2. PROBABLEMENTE EFFECTIVOS EN:**

PRURITO POR REACCION POR DROGAS

REACCION LOCAL POR PICADURA DE INSECTOS

ALERGIA FISICA.

**3. POSIBLEMENTE EFFECTIVOS EN:**

TOS POR ESPASMO BRONQUIAL  
ASMA

DERMATITIS: ATOPICAS; POR CONTACTO

NEURODERMATITIS

ECCEMAS ALERGICOS

DERMATITIS PRURIGINOSAS.



potencia y efectos farmacodinámicos se hacía indispensable el establecer un criterio de efectividad terapéutica. En efecto, en reuniones especiales auspiciadas por la Academia Nacional de Ciencias y el Comité Nacional de Investigación de Drogas (EE.UU.), se han estudiado varios antihistamínicos (Drug Efficacy Study Implementation, DESI) y se ha establecido el grado de eficacia de los antihistamínicos en las distintas afecciones alérgicas (3). En la Tabla I se presenta el criterio de dicha comisión, según el cual los antihistamínicos son efectivos en el tratamiento sintomático de algunas afecciones alérgicas como la urticaria y la rinitis, mientras pueden considerarse como probablemente efectivos en el tratamiento de otras afecciones pruriginosas y por fin, en otras afecciones como el asma se considerarían sólo como "posiblemente efectivos".

## HISTAMINA, PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS

En años recientes se ha demostrado que si bien la histamina tiene efecto broncoconstrictor, es cientos de veces menos potente que la prostaglandina  $F_{2a}$  ( $PGF_{2a}$ ) o el tromboxano ( $TxA$ ) (4) y miles de veces menos potente que los leucotrienos ( $LTC$ ,  $LTD$ ,  $LTE$ ) (5, 6). Este hecho explicaría por qué los antihistamínicos alivian poco o nada y en forma poco constante, el estado de broncoconstrucción del asmático.

Las investigaciones efectuadas en los últimos años han demostrado, además,

que la reacción alérgica inmediata, en términos celulares, es una cadena de reacciones y en términos moleculares, se realiza por lo menos en dos fases, de donde ha surgido el concepto de **mediadores primarios y mediadores secundarios**. Entre los mediadores primarios se encuentran la histamina y los leucotrienos, liberados por los mastocitos y basófilos. Estas sustancias, a su vez, actuando sobre polimorfonucleares y otras células son capaces de inducir una liberación secundaria tanto de prostaglandinas del grupo F como de leucotrienos (2, 7).

## RECEPTORES $H_1$ Y $H_2$

Desde los primeros tiempos de investigación de la histamina se descubrió que esta sustancia, en baja concentración, se encuentra, de modo normal, en la sangre y tejidos y que en la reacción alérgica de tipo I o inmediata o reacción anafiláctica, se libera en grandes cantidades y provoca trastornos fisiopatológicos. El estudio farmacodinámico reveló también, desde esos primeros tiempos, que la histamina a más de provocar vasodilatación y contracción de la fibra lisa bronquial, producía un apreciable aumento de la secreción de ácido clorhídrico por parte de las células respectivas de la mucosa gástrica.

Más tarde, en la época de los antihistamínicos, se encontró que tales compuestos químicos eran capaces de bloquear la mayoría de los efectos de la histamina, pero no el de estimulación de las células productoras de áci-



do clorhídrico. Se considera, en la actualidad, que existen dos tipos de receptores químicos de membrana sobre las cuales actúa la histamina. Se los ha denominado receptores  $H_1$  y  $H_2$ , siendo los primeros los responsables de los fenómenos vasomotores y de contracción de la fibra lisa y los segundos de la secreción del ácido clorhídrico.

Los antihistamínicos tradicionales, como la difenhidramina, la prometazina o la feniramina se unen, selectivamente, a los receptores  $H_1$ ; bloquean e impiden, de modo temporal y reversible, que actúe allí la histamina. Por esta razón se les denomina bloqueadores  $H_1$ . Pero se han sintetizado también sustancias como la cimetidina, que bloquean en forma selectiva los receptores  $H_2$  y gracias a esta actividad tienen precisas indicaciones terapéuticas.

Algún tiempo atrás se supuso que los receptores  $H_2$  existían solamente en las células exocrinas gástricas. En años recientes se ha demostrado su presencia en otros órganos y tejidos, incluyendo el pulmón y el tracto bronquial (8). Schachtter y colab. (9) han encontrado que los bloqueadores  $H_1$  inhiben el efecto broncoconstrictor de la histamina administrada en forma de aerosol, tanto en pacientes asmáticos como en normales; en cambio, la administración de la cimetidina, que es bloqueadora  $H_2$ , produjo la potencialización del efecto bronco-obstructivo de la histamina, en pacientes asmáticos. Se deduce que los receptores  $H_2$  modulan la broncodilatación, razón por la

cual interesa en el tratamiento sintomático de las alergias respiratorias que los antihistamínicos que puedan utilizarse sean lo más selectivos en bloquear sólo los receptores  $H_1$ .

## **BLOQUEADORES $H_1$ EN EL ASMA**

Los estudios mencionados anteriormente plantean, por una parte, la necesidad de estudiar más en profundidad la participación fisiopatológica de los receptores  $H_1$  y  $H_2$  en los asmáticos y, por otra, abren una nueva base racional para el empleo de los antihistamínicos como drogas complementarias en el tratamiento sintomático del asma, tanto por su acción bloqueante selectiva de los receptores  $H_1$ , cuanto porque actúan no sólo sobre las células efectoras, sino también sobre las células mediadoras como los polimorfonucleares.

Además en un porcentaje relativamente alto de pacientes asmáticos su síndrome bronquial va acompañado de síntomas rinosinusales, a tal punto que algunos autores prefieren hablar de un síndrome rino-sinu-bronquial. En estos casos la adición del antihistamínico a los broncodilatadores contribuye a la mejoría de los síntomas rinosinusales, siendo de interés, desde luego, que este beneficio no sea contrarrestado por un agravamiento del asma.

Entre las drogas que inhiben la liberación de los mediadores de la reacción alérgica y por consiguiente tienen un papel profiláctico del asma, el



ketotifeno tiene además, por sí mismo, actividad antihistamínica (10, 11). No se ha discriminado aún cuánto del efecto terapéutico antiasmático se debe a su actividad profiláctica y cuánto a su acción antihistamínica.

## LOS NUEVOS ANTI-HISTAMINICOS

En los últimos años se han sintetizado nuevos antihistamínicos mucho más selectivos en el bloqueo de sólo los receptores  $H_1$ , sin bloquear, al mismo tiempo los receptores colinérgicos y por otra parte con escasos efectos depresivos sobre el sistema nervioso central como el astemizol y el mequitazine y drogas desprovistas de tales efectos, (12) en razón de que no atraviesan la barrera hematoencefálica y por tanto su concentración es mínima o nula a nivel de los centros nerviosos superiores. El principal representante de este nuevo grupo de antihistamínicos sería la terfenadina (Teldane).

Hace ya varios años, Karling (13, 14) sometió a prueba clínica el viejo concepto anatematizante de no utilizar antihistamínicos en el asmático. En su trabajo con clorfeniramina, antihistamínico de poca actividad anticolinérgica, encontró que en los pacientes asmáticos se producía, gracias al antihistamínico, una mejoría de la función pulmonar y sobre todo encontró que se necesitaban menores dosis de broncodilatadores para obtener un efecto terapéutico semejante. Además, en ninguno de los pacientes estudia-

dos observó empeoramiento del estado bronco-obstrutivo.

Recientemente Patel (1984) (15) ha realizado ensayos clínicos con terfenadina en el asma inducida por ejercicio físico, habiendo encontrado que dicho antihistamínico es capaz de inhibir la bronco-obstrucción provocada por el ejercicio.

## TERFENADINA Y OXITRIFILINA EN EL ASMA

Ante la conveniencia de reestudiar el papel beneficioso que puedan tener algunos antihistamínicos en el tratamiento del asma, como hemos planteado en los párrafos precedentes, efectuamos algunos ensayos clínicos que describimos a continuación.

### 1. Materiales y Métodos

Como en nuestro medio (16) el asma es más frecuente en las mujeres a partir de los 15 años, seleccionamos pacientes de sexo femenino y comprendidas entre 20 a 25 años de edad. Por la facilidad de manejo del aparato y de cuantificación de la función respiratoria, decidimos estudiar los cambios producidos por las drogas o el ejercicio, en términos de volumen espiratorio forzado del primer segundo ( $FEV_1$ ), para lo cual utilizamos el espirómetro computarizado Shiller AC. Se ensayó, en forma previa y en mujeres de la misma edad, pero sin ningún trastorno respiratorio y por consiguiente consideradas como normales. Las condiciones ambientales fueron las



siguientes: altitud 2.800 m.s.n.m.; presión atmosférica de 547 mm. y temperatura 22°C, se determinó el FEV<sub>1</sub> normal para esa edad y sexo, habiendo encontrado, sobre un grupo de 36 personas, un valor promedio de  $3,25 \pm 0,22$  litros.

Para los ensayos clínicos se seleccionaron pacientes que al momento del estudio presentaban una disminución del FEV<sub>1</sub> equivalente a 20 a 30% de lo normal. Para efectos de la evaluación del efecto de las drogas o del ejercicio, este valor inicial se tomó como línea básica de referencia o valor 0 (cero), sobre el cual se calculó en términos de por ciento el aumento o disminución de la función respiratoria.

Los ensayos fueron parcialmente ciegos y se utilizaron como drogas activas terfenadina (Teldane), en tabletas de 60 mg., administradas por vez y oxitrifilina (Choledyl), en grageas de 200 mg., que constituyó la dosis en estudio. Para comparación se utilizaron tabletas de lactosa, en calidad de placebo.

Se diseñaron dos series experimentales:

En la primera, luego de la determinación del valor FEV<sub>1</sub> inicial se administró, de modo sucesivo a cada una de las nuevas pacientes, a la primera, sólo oxitrifilina, a la siguiente oxitrifilina más terfenadina y a la tercera, placebo y así sucesivamente. Cada ensayo se continuó hasta completar 5 pacientes por grupo. Volvió a determinarse el FEV<sub>1</sub> a la hora de la administración de la droga, a la segunda y tercera horas. En un cuarto grupo de pacientes la terfenadina se comenzó a

administrar 24 horas antes de la administración de la oxitrifilina, habiendo recibido cada paciente 3 dosis parciales: al momento 0, a las 12 y 24 horas y 2 horas después de la última dosis de terfenadina se administró la oxitrifilina.

En la segunda serie, diseñada en forma semejante a la anterior, a las pacientes después de la determinación del valor inicial del FEV<sub>1</sub> se administraron las drogas: oxitrifilina a unas, esta sustancia más terfenadina a otras y a las terceras, placebo. Una hora después se sometió a las pacientes a 5 minutos de ejercicio físico, consistente en subir y bajar un escalón, a la velocidad de 1 segundo por vez. El FEV<sub>1</sub> volvió a determinarse inmediatamente de los 5 minutos de ejercicio y en las horas siguientes. Hubo un cuarto grupo en el cual la terfenadina fue administrada desde 24 horas antes, tal como se describe para la primera serie de ensayos.

## 2. Resultados

### Mejoría de la función respiratoria

Como puede observarse en la Fig. 1, correspondiente a la primera serie de ensayos clínicos, el placebo no produjo cambios significativos del valor de FEV<sub>1</sub>, en tanto que en las pacientes que recibieron drogas activas hubo un aumento de la función respiratoria equivalente a cerca del 30%, en la primera hora, con moderado descenso en las dos horas siguientes.



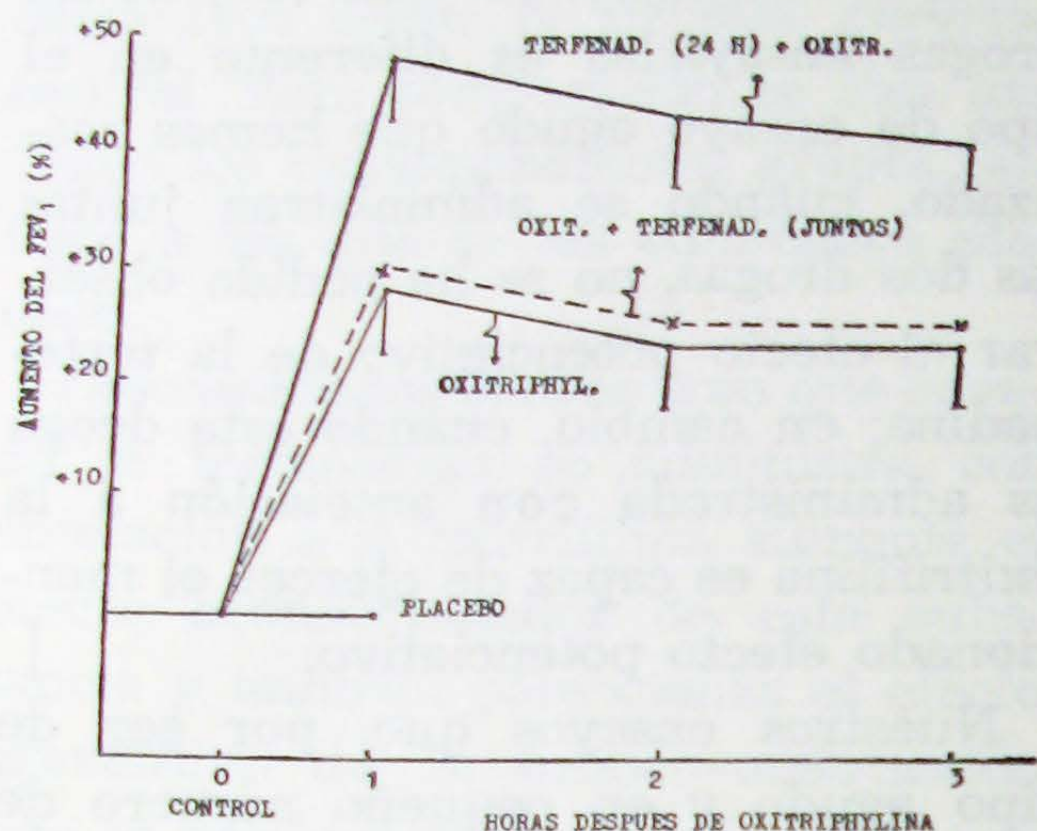


Fig. 1. AUMENTO DEL FEV<sub>1</sub> POR OXITRIFILINA Y TERFENADINA

Un grupo de pacientes recibió sólo oxitriptilina, otro esta droga y terfenadina administradas al mismo tiempo y otro recibió la terfenadina desde 24 horas antes de la oxitriptilina. Grupos de 5 pacientes, mujeres de 20 a 25 años. En la ordenada, % de aumento del FEV<sub>1</sub> sobre el valor anterior a la droga; en la abscisa, tiempo.

Entre los dos grupos experimentales, aunque la mejoría de la función respiratoria fue ligeramente superior en aquellas que recibieron las dos drogas activas en comparación a sólo la oxitriptilina, las diferencias no fueron significativas. En cambio, en las pacientes que recibieron terfenadina desde 24 horas antes, al administrar la oxitriptilina el FEV<sub>1</sub> aumentó en cerca del 50%, en la primera hora, con disminución moderada en las dos horas siguientes, siendo las diferencias significativas en comparación a las curvas descritas anteriormente.

En conclusión, la terfenadina, administrada desde 24 horas antes, dio por resultado una potenciación del efecto broncodilatador de la oxitriptilina.

### Prevención del asma de esfuerzo

Los resultados se presentan en la Fig. 2. Como puede observarse, en las pacientes que recibieron placebo y fueron sometidas al ejercicio físico el valor del FEV<sub>1</sub> disminuyó casi al 50% del valor original, es decir las pacientes empeoraron su condición asmática, con el consiguiente aumento de disnea y de taquicardia. La función respiratoria fue mejorando en los minutos sucesivos pero hasta 20 minutos después no hubo recuperación completa.

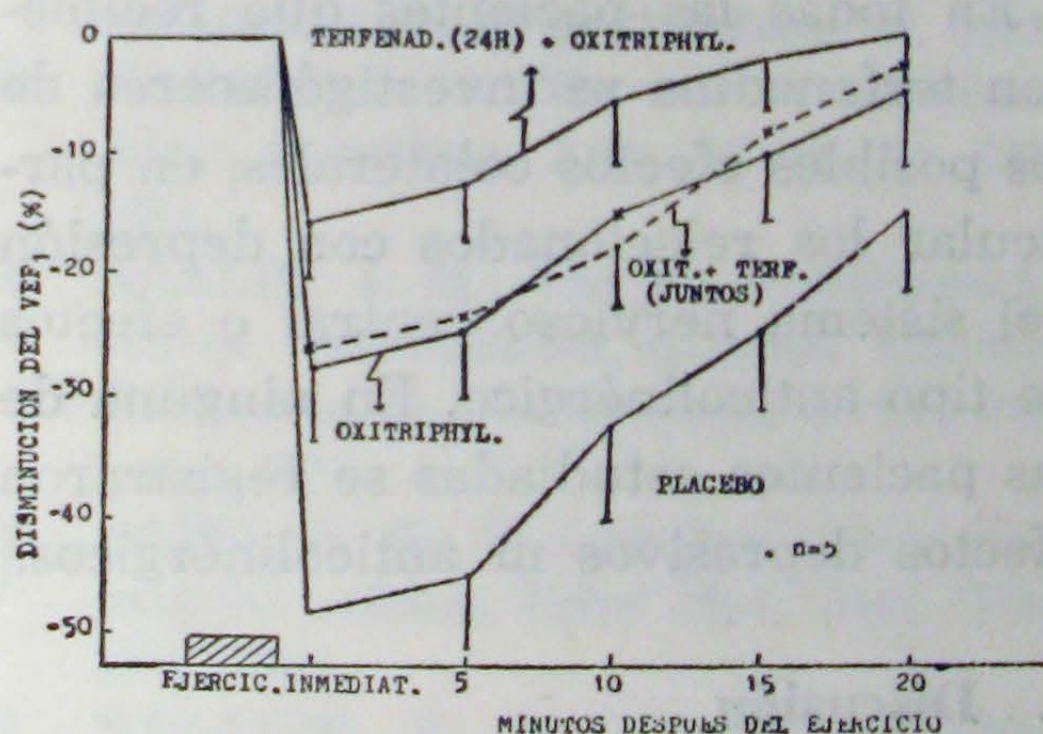


Fig. 2. PREVENCIÓN DE LA BRONCO-OBSTRUCCIÓN

Disminución del FEV<sub>1</sub> (en % del valor original) provocada por ejercicio físico en pacientes asmáticas y prevención por oxitriptilina sola o asociada a terfenadina, administrada al mismo tiempo o desde 24 horas antes del derivado xántico. Grupos y detalles, como en la Fig. 1.



En las pacientes que recibieron sólo oxitricifilina o esta droga junto con terfenadina, la disminución del FEV<sub>1</sub> fue de aproximadamente el 25%, con recuperación a casi el valor original en los 20 minutos siguientes. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos experimentales. En cambio, en las pacientes que recibieron desde 24 horas antes la terfenadina, la oxitricifilina previno mejor el asma de esfuerzo; en efecto el FEV<sub>1</sub> disminuyó sólo alrededor del 15% del valor original y se recuperó completamente antes de los 20 minutos; la diferencia fue significativa.

En conclusión, la terfenadina administrada desde 24 horas antes de la administración del broncodilatador, es capaz de potencializar el efecto antiasmático del derivado xántico.

En todas las pacientes que recibieron terfenadina se investigó acerca de los posibles efectos colaterales, en particular los relacionados con depresión del sistema nervioso central o efectos de tipo anticolinérgico. En ninguna de las pacientes estudiadas se registraron efectos depresivos ni anticolinérgicos.

### 3. Discusión

Nuestros resultados, aunque en otro modelo experimental, confirman los obtenidos anteriormente por Patel (15) y sobre todo demuestran que la terfenadina puede potencializar el efecto broncodilatador de los derivados xánticos cuando se los administra con fines de tratamiento sintomático del asma, así como en forma preventiva para evitar el asma de esfuerzo.

Como la farmacodinamia (17) de las drogas ensayadas es diferente en el tipo de ensayo agudo que hemos realizado, cuando se administran juntas las dos drogas, no se ha podido observar el efecto potenciador de la terfenadina; en cambio, cuando esta droga es administrada con antelación a la oxitricifilina es capaz de ejercer el mencionado efecto potenciador.

Nuestros ensayos que, por ser de tipo agudo y en pequeño número de pacientes, pueden considerarse como preliminares, contribuyen a reforzar el criterio de la posibilidad de utilizar antihistamínicos en asociación de otras drogas antialérgicas, en particular de broncodilatadores del grupo xántico, con resultados favorables para el paciente asmático y es de preverse que estos resultados serían aún superiores en aquellos que al mismo tiempo que el asma adolecen de síntomas rinosinusales.

### 4. Resumen

Tras un análisis un tanto extensivo de los conceptos antiguos y modernos sobre utilización de antihistamínicos como complementos terapéuticos en el tratamiento sintomático del asma, describimos dos series de investigaciones clínicas. Hemos comparado, en pacientes asmáticos, el efecto broncodilatador o preventivo de la bronco-obstrucción producido por el ejercicio físico de un derivado xántico, la oxitricifilina, administrada sola o en asociación a la terfenadina, uno de los antihistamínicos recientemente introducidos en la



terapéutica y que no provoca efectos depresivos sobre el sistema nervioso central. Para comparación se han utilizado los correspondientes grupos testigos a los que se les administró placebo.

Los resultados demuestran que cuando la terfenadina se administra con antelación a la oxitriptina aumenta el efecto broncodilatador de esta sustancia y también potencializa el efecto preventivo de la bronco-obstrucción que se produce en los asmáticos sometidos a ejercicio físico.

La terfenadina no produjo efectos depresivos ni anticolinérgicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. NARANJO, P. y BANDA, E.: Studies of the combined action of some antihistaminic agents. *An. Allergy*, 11: 699, 1953.
2. NARANJO, P. y BANDA DE NARANJO, E.: Local anesthetic activity of some antihistamines and its relationship with the antihistaminic and anticholinergic activities. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 113: 3313, 1958.
3. AVIADO, D. M.: Krantz and Carr's Pharmacologic Principles of Medical Practice. The Williams & Wilkins Company/Baltimore Copyright, 1972.
4. NARANJO, P.: Las prostaglandinas en la anafilaxis y el asma. *Allergol. et. Immunopath.* 7: 55, 1979.
5. KHILIS, S. y COLAB.: Determinants for an integrated tissue response to the sulphidopeptide leukotrienes. *Proceedings, XI International Congress of Allergology & Clinical Immunology*, p. 3, Londres, 1983.
6. SAMUELSSON, B.: The leukotrienes: Role in allergy. *Proceedings, XI International Congress of Allergology & Clinical Immunology*, p. 23, Londres, 1983.
7. LICHTENSTEIN, L. y COLAB.: Mediator release: Studies with purified human basophile and mast cells. *Proceedings, XI International Congress of Allergology & Clinical Immunology*, p. 11, Londres, 1983.
8. MYERS, J. R.: Histamine receptors in the lung. *Chest*. 82: 123, 1982.
9. SCHACHTER, E. y COLAB.: Histamine Blocking Agents in Healthy and Asthmatic Subjects. *Chest*. 82: 143, 1982.
10. AAS, K.: Effects of Ketotifen and Clemastine on Passive Transfer of Reaginic Reaction, *Allergy*, 34: 121, 1979.
11. WARNER, J. C. y COLDSWORTHY, S. J.: Ketotifen in Childhood Allergic Disease. *Clinical Allergy*, 12: (Supol) 21, 1982.
12. NICHOLSON, A. N.: Antihistamines and Sedation. *Lancet*, p. 211, Julio 23, 1983.
13. KARLIN, J. M.: The use of antihistamines in asthma, *Ann. Allerg.*, 30: 342, 1972.
14. KARLIN, J. M.: Uso de antihistamínicos en enfermedades alérgicas. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, p. 169, Febrero 1975.
15. PATEL, K. R.: Terfenadine in exercise induced asthma. *Ertse Med. Jour.* 288: 1946, 1984.
16. NARANJO, P.: Modalidades del asma en el Ecuador, *Rev. Ecuat. Med. Cien. Biol.* 18: 97, 1982.
17. CHENG, H. C. y WOODWARD, J. K.: A Kinetic Study of the Antihistaminic Effect of Terfenadine. *Arzn. Forsch.* 32: 1160, 1982.