

VII-4 Antihistamínicos y asma

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 (Naranjo y Banda, 1953).

Los antihistamínicos pertenecen a varios grupos químicos, desde los de estructura simple, compuesta por un cuerpo difenílico y una cadena lateral etanolamínica, 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 (Naranjo y Banda de, 1958), 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), del 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, aumentar la densidad de éstas, tomando 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 ANTIISTAMINICOS

Ante la variedad de compuestos antihistamínicos y la diversidad de su 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 (Aviado, 1972). 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

Table I

ANTIISTAMINICOS: ESCALA DE EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA *

1. *Efectivos en:*
Urticaria, dermatografismo.
Angiedema.
Rinitis (estacional, perenne, vasomotora).
Conjuntivitis alérgica.
Reacción anafiláctica (+ adrenalina).
Prevención de reacciones alérgicas sanguíneas.
2. *Probablemente efectivos en:*
Prurito por reacción por drogas.
Reacción local por picadura de insectos.
Alergia física.
3. *Posiblemente efectivos en:*
Tos por espasmo bronquial.
Asma.
Dermatitis: atópicas, por contacto.
Neurodermatitis.
Eczemas alérgicos.
Dermatitis pruriginosas.

* Resumen elaborado a base de: Drug Efficacy Study Implementation (DESI).

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 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) o el tromboxano (T_xA) (Naranjo, 1979) y miles de veces menos potente que los leucotrienos (LTC, LTD, LTE) (Krilis, 1983; Samuelsson, 1983). Este hecho explicaría por qué los antihistamínicos alivian poco o nada y en forma poco constante el estado de broncoobstrucción 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 (Naranjo, 1958; Lichtenstein, 1983).

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 concentración 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 ácido clorhídrico. Se considera, en la actualidad, que existen dos tipos de receptores químicos de membrana sobre los 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 defenhidramina, 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 (Myers, 1982). Schachtter y cols. (1982) han encontrado que los bronqueadores 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 broncoobstructivo 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 rinosinuales, 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 rinosinuales, 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 (Aas, 1979; Warner y Goldsworthy, 1982). No se ha discriminado aún cuánto del efecto terapéutico anti-asmático se debe a su actividad profiláctica y cuánto a su acción antihistamínica.

LOS NUEVOS ANTIHISTAMINICOS

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 o desprovistos de tales efectos (Nicholson, 1983) 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, Karlin (1972, 1975) 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 estudiados observó empeoramiento del estado broncoobstructivo.

Recientemente, Patel (1984) ha realizado ensayos clínicos con terfenadina en el asma inducida por ejercicio físico, habiendo encontrado que dicho antihistamínico es capaz de inhibir la broncoobstrucción 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 (Naranjo, 1982) el asma es más frecuente en las mujeres a partir de los quince años, seleccionamos pacientes de sexo femenino y comprendidas entre veinte y veinticinco años de edad. Por la facilidad de manejo del aparato y de cuantifi-

cación 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. En forma previa y en mujeres de la misma edad, pero sin ningún trastorno respiratorio y, por consiguiente, consideradas como normales, siendo las condiciones ambientales las siguientes: altitud, 2.800 m.s.n.m.; presión atmosférica, 547 mm., y temperatura, 22° C, se determinó el FEV_1 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_1 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, sobre el cual se calculó en términos de porcentaje 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_1 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 cinco pacientes por grupo. Volvió a determinarse el FEV_1 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 veinticuatro horas antes de la administración de la oxitrifilina, habiendo recibido cada paciente tres dosis parciales: al momento cero, a las doce y veinticuatro horas y dos 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_1 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 cinco minutos de ejercicio físico, consistente en subir y bajar un escalón, a la velocidad de un segundo por vez. El FEV_1 volvió a determinarse inmediatamente de los cinco minutos de ejercicio y en las horas siguientes. Hubo un cuarto grupo en el cual la terfenadina fue administrada desde veinticuatro horas antes, tal como se describe para la primera serie de ensayos.

2. Resultados

Mejoría de la función respiratoria

Como puede observarse en la figura 1, correspondiente a la primera serie de ensayos clínicos, el placebo no produjo cambios significativos del valor de FEV₁, 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.

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 oxitriplina, las diferencias no fueron significativas. En cambio, en las pacientes que recibieron terfenadina desde veinticuatro horas antes, al administrar la oxitriplina el FEV₁ 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 oxitriplina.

Prevención del asma de esfuerzo

Los resultados se presentan en la figura 2. Como puede observarse, en las pacientes que recibieron placebo y fueron sometidas al ejercicio físico el valor del FEV₁ 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 veinte minutos después no hubo una recuperación completa.

En las pacientes que recibieron sólo oxitriplina o esta droga junto con terfenadina, la disminución del FEV₁ fue de aproximadamente el 25 %, con recuperación a casi el valor original en los veinte minutos siguientes. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos experimentales. En cambio, en las pacientes que recibieron terfenadina, desde veinticuatro horas antes, la oxitriplina previno mejor el asma de esfuerzo; en efecto, el FEV₁ disminuyó sólo alrededor del 15 % del valor original y se recuperó completamente antes de los veinte minutos; la diferencia fue significativa.

En conclusión, la terfenadina administrada desde veinticuatro 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

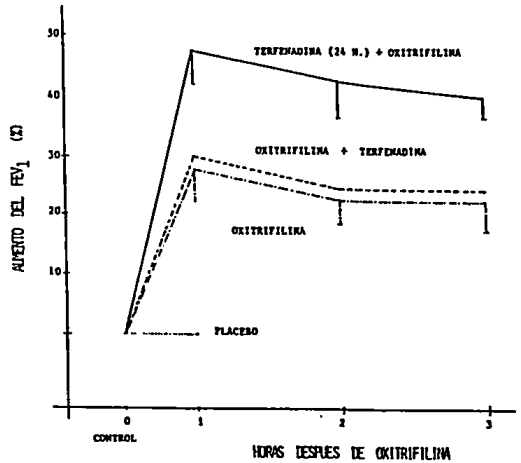


FIG. 1.—Aumento del FEV₁ por oxitriplina y terfenadina. Un grupo de pacientes recibió sólo oxitriplina; otro, esta droga y terfenadina administradas al mismo tiempo, y otro recibió la terfenadina desde veinticuatro horas antes de la oxitriplina. Grupos de cinco pacientes, mujeres de veinte a veinticinco años. En la ordenada, porcentaje de aumento del FEV₁ sobre el valor anterior a la droga; en la abscisa, tiempo.

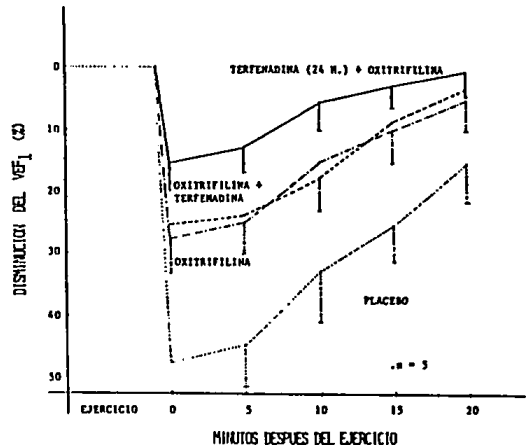


FIG. 2.—Prevención de la broncoobstrucción. Disminución del FEV₁ (en porcentaje del valor original) provocada por ejercicio físico en pacientes asmáticos y prevención por oxitriplina sola o asociada a terfenadina, administrada al mismo tiempo o desde veinticuatro horas antes del derivado xántico. Grupos y detalles como en la figura 1.

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 farmacokinética (Cheng y Woodward, 1982) de las drogas experimentales es diferente, en el tipo de ensayo agudo que hemos realizado, cuando se administran juntas la dos drogas, no se ha podido observar el efecto potenciador de la terfenadina; en cambio, cuando esta droga es administrada con antelación a la oxitriptina 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 el asma adolecen de síntomas rinosinuales.

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 broncoobstrucción producido por el ejercicio físico de un derivado xántico, la oxitriptina, administrada sola o en asociación a la terfenadina, uno de los antihistamínicos recientemente introducidos en la terapéutica y que 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 broncoobstrucción que se produce en los asmáticos sometidos a ejercicio físico.

La terfenadina no produjo efectos depresivos ni anticolinérgicos.

Dirección del autor:
Prof. Dr. P. Naranjo
Centro de Investigaciones Alérgicas
Avda. 12 de Octubre, 2, 100
Casilla 2339
Quito
Ecuador

BIBLIOGRAFIA

- AAS, K.: *Allergy*, 34: 121, 1979.
 AVIADO, D. M.: The Williams & Wilkins Company/Baltimore Copyright, 1972.
 CHENG, H. C., y WOODWARD, J. K.: *Arzn. Forsch.*, 32:, 1160, 1982.
 KARLIN, J. M.: *Allerg.*, 30: 342, 1972.
 KARLIN, J. M.: *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, p. 159, 1975.
 KRILIS, S., y cols.: Proceedings, XI International Congress of Allergology & Clinical Immunology, p. 3, 1983.
 LICHTENSTEIN, L., y cols.: Proceedings, XI International Congress of Allergology & Clinical Immunology, p. 11, 1983.
 MYERS, J. R.: *Chest*, 82: 133, 1982.
 NARANJO, P., y BANDA, E.: *An. Allergy*, 11: 699, 1953.
 NARANJO, P., y BANDA DE NARANJO, E.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 113: 313, 1958.
 NARANJO, P.: *Allergol. et Immunopath.*, 7: 55, 1979.
 NARANJO, P.: *Rev. Ecuat. Med. Cienc. Biol.*, 18: 97, 1982.
 NICHOLSON, A. N.: *Lancet*, p. 211, 1983.
 PATEL, K. R.: *Ertse Med. Jour.*, 288: 1496, 1984.
 SAMUELSSON, B.: Proceedings, XI International Congress of Allergology & Clinical Immunology, p. 23, 1983.
 SCHACHTER, E., y cols.: *Chest*, 82: 143, 1982.
 WARNER, J. O., y GOLDSWORTHY, S. J.: *Clinical Allergy*, 12: (Suppl.) 21, 1982.