

Antihistamínicos

Parte I - Historia y características de los receptores histaminérgicos

Antihistamines.

Part I - History and characteristics of histaminergic receptors

Pablo A. Fasano

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(2):39-47

RESUMEN

Los antihistamínicos han sido usados durante los últimos 50 años y se han convertido en los medicamentos de mayor prescripción en el mundo.

En este artículo se revisa el desarrollo de nuestro conocimiento referente a la histamina en el transcurso del siglo, como mediador biológico almacenado y liberado mayormente por los basófilos y mastocitos; mediador biológico situado en diferentes tejidos corporales, y otras células, con un papel fisiológico fundamental en el control de la secreción de ácido gástrico y un papel fisiopatológico en una gama de trastornos alérgicos.

La síntesis y estudios farmacológicos de agonistas y antagonistas selectivos han establecido la existencia de cuatro tipos de receptores de histamina y antagonistas de ellos, que han encontrado muy importantes aplicaciones terapéuticas.

Debido al aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas según el Libro Blanco de Alergia (WAO), se deben crear normas que promuevan el uso de los antihistamínicos de manera adecuada y racional. De esta manera, la correcta elección debe ser realizada de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones particulares en pacientes con algún riesgo incrementado.

El crear normas que promuevan una práctica terapéutica óptima o uso racional de dichos medicamentos. Elegirlos de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones especiales en pacientes portadores de ciertas enfermedades de riesgo a utilizarlos.

Palabras claves: histamina, receptores de histamina, antihistamínicos, farmacología.

Introducción

La rinitis alérgica afecta al 10-30% de los adultos y al 40% de los niños,¹ y es la enfermedad cuyos síntomas han sido históricamente controlados y paliados con el uso de varias generaciones de antihistamínicos.

La historia y la ciencia han redactado las bases que hoy nos permiten elegir cuál de todos ellos será más conveniente a la hora de instaurar nuestro plan terapéutico.

Es esencial promover la práctica terapéutica óptima y el uso racional de los antihistamínicos.

Conocer las propiedades y características más importantes de los antihistamínicos, ya que son consumidos en alta proporción por la población mundial, son de fácil acceso y costos, se prestan a automedicación y algunos son componentes de antigripales u otros medicamentos de venta libre.

La OMS, en su *Conferencia de Expertos en Uso Racional de Medicamentos* (URM), realizada en Nairobi en 1985, definió el URM como: “la situación en que el paciente recibe la medicación apropiada a su necesidad clínica, en las dosis correspondientes con sus requerimientos individuales, por un período adecuado de tiempo, y al menor costo para él y su comunidad”.

Era histamínica

En los comienzos, hacia 1907, se produjeron los primeros avances en la historia respecto de este tema, con el descu-

Especialista universitario en Inmunología Clínica-Alergia e Inmunología-Medicina Interna. Docente Alergia-Inmunología, Cátedra Medicina y Cirugía de la UnCo. Presidente de la SAAIS. Neuquén, Argentina.

Correspondencia: alergofas@gmail.com

brimiento, en calidad de “curiosidades químicas”, de dos compuestos que se sintetizaron paralelamente:

1. β -aminoetilimidazol o histamina
2. Acetilcolina (ACh)

Hace casi 100 años (1910-1919), Dales H y Laidlaw P² y sus colegas de los Laboratorios Wellcome aislaron unas sustancias que estimulaban el útero, contenidas en los extractos del cornezuelo del centeno como contaminante por acción bacteriana.

Esa sustancia H (así se llamó a aquella sustancia que hoy día se denomina histamina), luego de realizada una serie innovadora de experimentos para explorar sus acciones biológicas, demostró tener un efecto estimulante sobre el músculo liso del intestino y las vías respiratorias, vasodilatación y estimulación de la contractilidad cardíaca e inducción de un síndrome similar al shock cuando se inyectaba en animales.

Popielski (1920-1924) demostró que la histamina tenía un marcado efecto estimulante en la secreción de ácido en el estómago de perros.

En 1924, Lewis y Grant describieron la clásica “triple respuesta” a la histamina, que consiste en una mancha de color rojo debido a la vasodilatación y una roncha consecuencia del aumento de la permeabilidad e inflamación debida a un reflejo axonal.

En el 1927, Best, Lewis y otros aislaron la sustancia H de muestras frescas de hígado y pulmón, y reconocieron que era un constitutivo natural (endógeno) resultante de una amina presente en todos los tejidos; se la denominó “histamina”, a partir de la raíz griega “*histos*”, que significa tejido. Acumularon pruebas de que las células de la piel después de estímulos lesivos liberaban una sustancia H incluida en la reacción Ag-Ac.

Posteriormente se demostró la liberación de histamina en asociación con la reacción anafiláctica mediante dosis que muestran su presencia aumentada en el contenido de tejido pulmonar antes y después del shock. Del mismo modo, el aumento marcado del contenido de histamina en sangre después de la anafilaxia era suficiente para explicar dicho shock.

Era metabolismo de histamina - Origen y destino

El origen y el destino de la histamina en el cuerpo se ha estudiado extensamente durante el período de 1956 por Schayer,⁶ quien advirtió que la histamina se forma a partir de la L-histidina por la acción de la enzima histidina descarboxilasa y los inhibidores específicos de esta enzima, tales como la histamina α -fluorometil.

Hay dos vías principales para el catabolismo de la histamina:

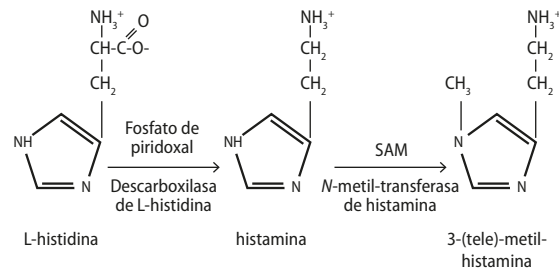


Figura 1. Síntesis y catabolismo de la histamina. Es el producto de la descarboxilación del aminoácido L-histidina, reacción catalizada por la enzima descarboxilasa de histidina. Es catabolizada por la N-metiltransferasa de histamina, que la convierte en el metabolito inactivo 3-(tele)-metil-histamina. SAM: S-adenosil-metionina.

En ellas intervienen las enzimas diaminoxidasa e histamina-metiltransferasa. El estudio de la vía fue facilitado en gran medida por la disponibilidad de un inhibidor potente y altamente específico de la diaminoxidasa, la aminoguanidina.

La vida media de la dosis farmacológicamente activa de histamina es menor de 10 segundos en la rata y de 20-30 segundos en el perro.

Los primeros estudios de determinación de los niveles de histamina utilizaron bioensayo, pero posteriormente se emplearon técnicas fluorométricas y radioenzimáticas.

Resumiendo, la histamina es una amina vasoactiva primaria derivada del imidazol, hidrofílica, de la familia de las aminas biógenas. Su estructura consiste en un anillo imidazol y un grupo amino unido a él por dos metilenos. En forma más descriptiva, estructuralmente la histamina [2-(4-imidazolil) etilamina] tiene un anillo imidazol y un grupo etilamino como cadena lateral (**Figura 1**).

A nivel periférico, la histamina es sintetizada por mastocitos, basófilos, linfocitos, plaquetas, células enterocromafines de la mucosa gástrica, células epidérmicas y neuronas del SNC.

Se sintetiza a partir de la histidina gracias a la L-histidina descarboxilasa.

Atraviesa de manera poco eficaz la barrera hematoencefálica, por lo que la histamina presente en el SNC proviene de las neuronas histaminérgicas y en menor proporción de los mastocitos locales.

Se distribuye en la mayoría de los tejidos excepto en el plasma y líquidos corporales, y se deposita y almacena en mastocitos y basófilos.

Dentro de las funciones esenciales, podemos actualmente considerar (**Tabla 1**):

1. Modulador de la inflamación y de la respuesta inmune,⁴ tanto en condiciones normales como patológicas (**Tabla 1 y 2**).

Tabla 1. La función de la histamina en la inflamación alérgica y modulación inmune.

RH1	RH2	RH3	RH4
<ul style="list-style-type: none"> ↑ liberación de H y otros mediadores ↑ expresión de moléculas de adhesión celular y quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos ↑ capacidad de presentación Ag en las CPA Actividad coestimuladora en células B. Bloqueo inmunidad humoral e IgE, inducción de inmunidad celular (TH1), IFN, autoinmunidad 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ de quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos ↑ IL-10 Supresión de IL-12 Desarrollo de TH2 o tolerancia inducida por células dendríticas 	<ul style="list-style-type: none"> Probable // relacionada en inflamación neurogénica actividad proinflamatoria, ↑ actividad de la CPA Supresión de células y citoquinas TH2 Rol indirecto en alergia, autoinmunidad y rechazo de trasplante 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ calcio citosólico y quimiotaxis de eosinófilos humanos ↑ IL-16 Inducción de inmunidad humoral y supresión de inmunidad celular

RH: receptor histaminérgico

Tabla 2. RH1, RH2, RH3, posible función inmunomoduladora.

- **la activación de RH1** ↑ la adhesión y quimiotaxis de los eosinófilos y los neutrófilos
- la producción de superóxido en Eo
- ↑ la expresión de **R** a factores del **C'** como C3b
- favorece la proliferación de las LT y B
- favorece las respuestas tipo Th1
- las células endoteliales también expresan RH1 y su activación ↑ la expresión de moléculas de adhesión como la **molécula de adhesión intracelular-1** (ICAM-1), la **molécula de adhesión vascular 1** (VCAM-1) y la **selectina P**
- ↓ de la inmunidad humoral y la estimulación de la producción de IgE
- los leucocitos **expresan RH2** y la estimulación de estos **R reduce la activación, quimiotaxis y desgranulación** de los **N** y **Eo**
- en los monocitos y las **DC**, la **activación de RH2 suprime** la producción del **TNF-α** y de la **IL-12**, y ↑ la producción de la **IL-10**, la (-) de las respuestas Th1, efecto opuesto al generado por activación de los RH1
- (-) la síntesis de Ac en los LB, la proliferación de LT y la inmunidad celular
- **la activación del RH3** (-) la liberación de citoquinas por macrófagos alveolares, mastocitos y **DC**
- **la activación de los RH4** promueve la quimiotaxis de los mastocitos, **Eo** y **DC** por movilización de Ca^{2+} intracelular; sin efecto en la desgranulación, la **polimerización de la actina, cambios en la morfología celular** y en la **expresión de moléculas de adhesión**, eventos requeridos para la migración celular
- induce **cambios en la localización tisular de los mastocitos**, lo que explicaría la redistribución de estas células en la mucosa nasal observada en la rinitis alérgica
- los agentes quimiotácticos, como el **CXCL12**, pueden potenciar la respuesta funcional inducida por estimulación de los **RH4**

RH: receptor histaminérgico. R: receptor. C': complemento. N: neutrófilos. Eo: eosinófilos. DC: células dendríticas.

Tabla 3. Función de la histamina en el sistema nervioso central.

H1	H2	H3	H4
<ul style="list-style-type: none"> ciclo del sueño y vigilia consumo de alimentos regulación de la temperatura comportamiento de las emociones, agresividad, locomoción, memoria y aprendizaje 	Neuroendocrino	<ul style="list-style-type: none"> Heterorreceptor presináptico: ↓ de la síntesis y liberación de histamina, dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina 	No bien definido

2. Neuromodulador; participa en la regulación de (Tabla 3):

- el ciclo sueño-vigilia,
- la ingestión de agua y alimento,
- las conductas motora y sexual,
- el aprendizaje,
- la memoria.

El cerebro fue uno de los últimos órganos en los que se identificaron receptores de histamina. Esto fue en parte porque la histamina sistémicamente no pasa a través de la barrera hematoencefálica y se cree que la función de los receptores de histamina en el cerebro es responder a la acción del mediador liberado endógenamente.

Posteriormente, las neuronas histaminérgicas se identificaron en varias áreas del cerebro. Schwartz⁵ y sus colegas, en 1975, utilizaron técnicas generando lesiones para predecir la existencia de receptores histaminérgicos en neuronas. Por lo tanto, las lesiones unilaterales del haz prosencefálico medio en el hipotálamo lateral dieron como resulta-

do la disminución de la actividad histidina descarboxilasa (HDC) (utilizado como un marcador de las neuronas de histamina) en varias regiones del cerebro anterior ipsilateral de rata.

La existencia de las neuronas histaminérgicas se confirmó mediante técnicas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos anti-HDC por Watanabe et al.⁶ en 1984.

Neuronas histaminérgicas se localizan en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, la región de las principales áreas del cerebro que están implicadas en muchas funciones, incluyendo la regulación de los procesos de sueño/vigilia, la alimentación y la memoria. La existencia de los receptores H1 subyace a los efectos sedantes de muchos de los antagonistas H1 clásicos, incluso a dosis terapéutica (Tabla 3).

Era antihistamínica

La motivación producida por la evidencia de que la histamina jugaba un papel activo en la alergia y la anafilaxia sir-

vió de estímulo para la búsqueda de compuestos capaces de contrarrestar los efectos patológicos de aquella, iniciada en el Instituto Pasteur de París, en la década de 1930, cuando estaba trabajando Daniel Bovet.

Él tenía acceso al banco de compuestos de Fournau y, como declaró en su conferencia Nobel: “teniendo en cuenta el número de características que la histamina, la acetilcolina y la adrenalina tienen en común, buscamos un antagonismo comparable al exhibido por los compuestos simpaticolíticos hacia epinefrina y por los compuestos parasimpaticolíticos hacia la acetilcolina”.

El primer compuesto reportado como un antihistamínico por Ungar, Loro y Bovet fue el benzodioxan adrenolítico, piperoxan (933 F), en 1937, que bloqueó el efecto de la histamina en el íleon del cobayo. Esto fue seguido poco después por el informe de Bovet y Staub (1937)⁷ de éteres fenólicos estructuralmente relacionados, como el éter (929 F) timol, la sustancia **2-isopropil-5-metilfenoxil-dietilamina** que protegía el conejillo de indias de los efectos letales de la anafilaxia inducida por histamina. El último compuesto ha demostrado ser demasiado tóxico para el desarrollo clínico, pero la sustitución del oxígeno del éter por un grupo amino condujo al descubrimiento de derivados de anilina etileno diamina.

Por su trabajo en antihistamínicos y curares, Bovet fue galardonado con el Premio Nobel 1957 de Fisiología o Medicina.

Así, en la década de 1940, los antagonistas de los receptores H1 (“los antihistamínicos”) produjeron y aún proporcionan un tratamiento sintomático valioso para enfermedades alérgicas como la fiebre del heno, que actualmente denominamos rinitis. A finales de los años 1970 y 1980, los antagonistas de los receptores H2 revolucionaron el tratamiento de la úlcera péptica y otras enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. Los antagonistas de los receptores H3, aunque disponibles desde 1987, no han encontrado una función terapéutica tan rápidamente. Sin embargo, el descubrimiento de los derivados del nonimidazole⁸ como antagonistas de H3 ha proporcionado fármacos utilizados en ensayos para la obesidad y una variedad de trastornos del sistema nervioso central, tales como la memoria, déficits de aprendizaje y epilepsia. Por último, el más reciente, en 1999 fue descubierto el receptor H4 que promete el potencial de proporcionar fármacos que actúan sobre el sistema inmunológico con posibles aplicaciones en el asma y la inflamación.

El trabajo en compuestos anilino fue seguido en Francia en colaboración con Rhône-Poulenc y de forma independiente, durante los años de la Segunda Guerra (1939-1945), por los investigadores en los EE.UU.

El primer antihistamínico para ser utilizado en el hombre en 1942 fue Antergan™ (phenbenzamine, RP 2339), pero

fue reemplazado posteriormente por Neoantergan™ (mepiramina, pyrillamine, RP 2786), aún en uso por vía tópica para contrarrestar los efectos indeseables de la liberación de histamina en la piel.

Otros antihistamínicos continuaron, como difenhidramina (Benadryl™), tripelenamina, clorfeniramina y prometazina. Después de 1945, estos antihistamínicos fueron ampliamente utilizados en el tratamiento de diversos trastornos alérgicos tales como la rinitis alérgica y la urticaria. Sin embargo, los efectos secundarios no eran infrecuentes y la sedación fue un inconveniente para su uso, aunque algunos efectos secundarios fueron puestos a buen uso, por lo que los antihistamínicos como ciclizina (Marzine™) y difenhidramina en su forma de 8-cloroteofilinato (Dramamine™) se utilizan sobre todo como antieméticos para el mareo.

Era receptores de histamina

Receptores H1 - El comienzo

Estos receptores fueron los primeros en ser identificados, al estudiarse la participación de la histamina en respuestas alérgicas.

Pertencen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos).⁹ En los 90, un punto a destacar fue el establecimiento de la adenilato ciclasa / AMP cíclico como principal sistema de segundo mensajero de la acción de la histamina en los receptores H2 (Hill et al., 1997).¹⁰

Sorprendentemente, en esta década se estableció que la activación del receptor de la histamina H1 lleva a la acumulación de fosfato de inositol con movilización de calcio intracelular.

En ambos subtipos de receptores de histamina, esta actúa a través de las proteínas G, pero en el caso del receptor H1, probablemente está relacionada con la familia Gq/11, mientras que los receptores H2 de la histamina son generalmente aceptados para actuar a través de la familia de Gs de proteínas G.

Los receptores de histamina actualmente conocidos (H1, H2, H3 y H4) son los miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), una familia con transducción de señales extracelulares a través de las proteínas G –Gq, Gs, Gi/o y G12/o, respectivamente– y muestran actividad constitutiva, es decir, actividad espontánea en ausencia de agonista, y, en estas circunstancias, los antagonistas pueden ser reclasificados como agonistas inversos (Hough LB, 2001).¹¹

Hoy sabemos que los receptores H1 se encuentran en neuronas, músculo liso (vascular, respiratorio y gastrointestinal), neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B, células epiteliales y endoteliales.

Tabla 4. Clonación del receptor.

Receptores H1	Receptores H2/anti-H3	Receptores H3	Receptores H4
Descrito en 1966 por Ash y Schild. Clonado en 1993.	Descrito en 1972 por Black y cols.. Clonado en 1991.	Descrito en 1983 por Arrang y cols. Clonado en 1999 por Lovenberg y cols..	Descrito en 1994. Clonado en 2000.
Expresión del receptor Músculo liso bronquial (vía aérea, vascular), SNC (incluye neuronas postsinápticas), gastrointestinal, células endoteliales, médula de glándula suprarrenal.	Expresión del receptor Gastrointestinal (incluye células parietales del estómago), músculo liso, útero, células T reguladoras, SNC postsináptico, corazón.	Expresión del receptor Cerebro y músculo liso bronquial. Alta expresión de neuronas histamínicas y baja en otros sitios, SNC y nervios simpáticos y parasimpáticos	Expresión del receptor Alta expresión en médula ósea y células hematopoyéticas periféricas y baja en otros sitios (pulmón, hígado, bazo)
"Blanco de acción de los antihistamínicos"			

Entre sus funciones conocidas están la regulación de la proliferación celular y la diferenciación, la hematopoyesis, el desarrollo embrionario, la regeneración y cicatrización de heridas, así como un papel destacado en la neurotransmisión del sistema nervioso central.

Tienen actividad anticonvulsivante y contribuyen a la regulación del alerta y la atención, la cognición, el aprendizaje, la memoria y el ritmo circadiano de sueño-vigilia.

Receptores H1 de la histamina - El target en alergia.

La estimulación periférica del RH1 (Pr-RH1) de la histamina por lo general conduce a los síntomas de alergia, por ejemplo, en el caso de la rinitis alérgica, los principales síntomas son estornudos, rinorrea nasal y ocular, prurito y obstrucción nasal, mientras que en el caso de la urticaria, los síntomas principales son ronchas, erupciones, prurito y en ocasiones angioedema.

El primer radioligando descrito para la identificación del RH1 fue la [3H]-mepiramina

La histamina en este receptor desencadena la triple respuesta de Lewis:

1. Eritema central
2. Edema
3. Eritema periférico con palidez central

El **eritema** es provocado por la vasodilatación de arteriolas, metaarteriolas y capilares, que ocasionan enrojecimiento cutáneo y llevan a una disminución de la resistencia vascular periférica con caída de la presión arterial.

El aumento de la permeabilidad vascular lleva a la extravasación de líquido y proteínas plasmáticas, y provoca **edema**. El **prurito** se debe a la estimulación activa de terminales nerviosas libres de fibras C no mielinizadas.

Los antihistamínicos clásicos antagonizan los efectos de la histamina en una variedad de músculos lisos, aunque pusieron de manifiesto que algunas de las acciones de la histamina eran refractarias a la inhibición por estos fármacos. En los estudios *in vitro* se demostró la capacidad de la histamina para aumentar la frecuencia cardíaca e inhibir la contracción del útero de rata, y que no fue posible bloquearla con mepiramina y fármacos relacionados.

Del mismo modo, se demostró que la secreción gástrica estimulada por histamina era insensible a tres diferentes antihistamínicos (Ashford et al., 1949).¹²

Folkow et al. (1948)¹³ encontraron que la respuesta vasodilatadora a dosis más bajas de histamina en el gato anestesiado podría ser antagonizada por Benadryl, pero las dosis más altas eran completamente refractarias, y esto llevó a los autores en el resumen de su artículo a sugerir, por primera vez, que hay dos tipos de receptores sensibles a una sola histamina, de los cuales solo uno puede ser bloqueado por compuestos como Benadryl y compuestos relacionados.

Un año antes de la obra de Folkow, se publicó un artículo en el *British Journal of Pharmacology* por Schild (1947), que contribuyó considerablemente al análisis de poblaciones de receptores de histamina. En él se describe el desarrollo de una nueva escala para medir el antagonismo de drogas: **el valor pA2**.

En la introducción al documento, Schild afirmó que, cuando la actividad de un nuevo medicamento o fármaco antagonista tiene que ser definida en términos de alguna otra droga o de algunos de sus propios efectos, los resultados no son igualmente reproducibles ya que la actividad aparente varía en experimentos sucesivos pese a que las condiciones se mantengan tan constantes como sea posible. En estas circunstancias, las dificultades en la comparación de los resultados de un laboratorio con otro se agravan por la multiplicidad de los métodos utilizados y con frecuencia por la falta de información de su variabilidad, lo cual se aplica particularmente a los métodos de expresar el antagonismo de drogas. Esta medición apoya firmemente el concepto de la existencia de al menos dos receptores distintos de la histamina, ya que el valor de la mepiramina necesaria para antagonizar el efecto cronotrópico positivo de la histamina sobre el corazón de cobayo difería del que se obtiene en contra de la respuesta contráctil del íleon de cobayo.

Receptores H2 de la histamina

Las acciones farmacológicas de la histamina continuaron como objeto de estudio. En particular, Code et al. (1956)¹⁴ estudiaron intensamente su efecto estimulante sobre la secreción de ácido gástrico y llegaron a la conclusión de que esta acción no era simplemente un fenómeno farmacológico. Aunque la histamina tenía una función fisiológica en el control de la secreción de ácido, los princi-

pios se confirmaron unos 16 años más tarde con el descubrimiento de los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina.¹⁵

La histamina se consolidó como un potente vasodilatador, con su papel en diversos fenómenos vasodilatadores en la circulación periférica. Luego se propuso la existencia de nervios histaminérgicos, los cuales, para ser entendidos como tales, debieron esperar hasta el descubrimiento de los receptores H₃ de histamina, y sus agonistas y antagonistas. El hallazgo de que los antihistamínicos clásicos no podían bloquear todas las acciones de la histamina determinó la realización de un programa de investigación, iniciado en los laboratorios de SmithKline y French, en Welwyn Garden City, Reino Unido, bajo la dirección del Dr. James Negro. El objetivo del programa era confirmar la heterogeneidad del receptor de la histamina para descubrir un antagonista de receptor refractario a los antihistamínicos convencionales. Se argumentó que dicho agente puede ser utilizado para inhibir la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina y proporcionar así una posible terapia para las enfermedades relacionadas con el ácido, tales como la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (ERGE).

En esta búsqueda de un antagonista de ese otro receptor de histamina, el punto de partida químico se basa en una analogía con el campo de las catecolaminas.

Del mismo modo, los antihistamínicos clásicos son moléculas voluminosas estructuralmente y muy diferentes.

Por lo tanto, se decidió que el punto de partida químico en la búsqueda de un antagonista de la segunda clase de receptor de histamina sería la estructura de sí misma.

El avance en la búsqueda de un ligando tal vino con la síntesis de Na-guanylhistamina, que demostró ser un agonista parcial débil en el corazón, el útero y la secreción gástrica. Entre 1964 y 1972 (Negro et al., 1972) fueron sintetizados y probados más de 700 compuestos, pero el éxito se logró con el descubrimiento de burimamida, que era 100 veces más potente que la Na-guanylhistamina y no actuaba como un agonista parcial. Burimamida demostró que era un antagonista competitivo altamente específico del receptor H₂.

El receptor de histamina H₂ es una proteína de 40 kDa con 359 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembrana (TMI a TMVII) y es receptor acoplado a proteína G.

La mayor diferencia entre los receptores de histamina H₁ y H₂ es que el receptor H₂ tiene la tercera asa intracelular más corta que el H₁. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 5. Los sitios responsables de la unión de la histamina son la cadena transmembrana 3 y 5.¹¹⁻¹⁶

Un segundo compuesto, más potente, con buena biodisponibilidad oral, se desarrolló pronto: la metiamida. Esta resultó ser de valor terapéutico en la enfermedad de úlcera duodenal, pero en algunos pacientes produjo granulocitopenia y eso impidió su explotación comercial.

Posteriormente, se desarrolló una molécula en la que el grupo tiourea fue reemplazado con un grupo cianoguanidina, que carecía de la toxicidad de la metiamida, y se llamó cimetidina.

Después de la cimetidina, se desarrollaron varios otros antagonistas de los receptores H₂ (Cooper et al., 1990)¹⁶ y, en particular, la ranitidina (Bradshaw et al., 1979).¹⁷ Este compuesto fue más potente que la cimetidina y, a diferencia de la cimetidina, no afectó a las enzimas del citocromo P450 en el hígado.

Más de 20 antagonistas H₂ entraron en desarrollo clínico, pero sólo tres, además de la cimetidina y la ranitidina (famotidina, nizatidina y roxatidina) fueron comercializados. Sir James Negro compartió el Premio Nobel 1988 de Fisiología y Medicina por su trabajo sobre los antagonistas de los receptores β y los antagonistas de los receptores H₂ de histamina en SmithKline y French.

Los receptores H₃ de histamina

Schwartz et al. (1975)⁵ también estudiaron la liberación de histamina a partir de las neuronas cerebrales en corteza de rata. Descubrieron que la histamina podría inhibir su propia liberación, y utilizaron antagonistas H₁ y H₂ para caracterizar el receptor implicado. Este efecto fue inhibido competitivamente por la burimamida a concentraciones nanomolares.

Ello lo llevó a proponer, en 1983, la posibilidad de que el (R)- α -metilhistamina era un potente agonista, lo cual fue confirmado con el descubrimiento y definitiva caracterización del receptor en 1987.¹⁸

Los receptores H₃ de histamina actúan como autorreceptores presinápticos que inhiben la síntesis y liberación de histamina en las neuronas histaminérgicas en el sistema nervioso central (SNC).¹⁹

También se producen como heteroreceptores en las neuronas no histaminérgicas, junto a la modulación de la liberación de otros neurotransmisores tales como la 5-hidroxitriptamina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina y GABA en el SNC y la periferia.

Se han propuesto potenciales aplicaciones terapéuticas para un antagonista, incluyendo la obesidad y una variedad de trastornos del SNC como alteración de la memoria y déficit de aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, esquizofrenia y trastornos del sueño.^{19,20}

La tioperamida ha sido ampliamente utilizada para la investigación de la participación y el papel de los receptores H₃ en la fisiología.

Importante avance - Clonación del receptor (Tabla 3)

La influencia de la biología molecular en el campo de los receptores de histamina hizo su primer impacto a principios de 1990.

Sorprendentemente, la clonación molecular del ADN que codifica para el gen H1 bovino y los receptores H2 caninos se produjo en el 1991.

Se demostró que es mucho más difícil encontrar el receptor H3, y este no fue clonado hasta 1999 por Lovenberg et al. (1999),^{21,22} en Johnson y Johnson, en San Diego, EE.UU.

La heterogeneidad entre los receptores de H3 se había sospechado a partir de la cinética de agonistas y las características de fijación de radioligandos. Y ello fue confirmado por estudios moleculares, que muestran que una sola forma del gen H3 dio lugar a múltiples isoformas de ARNm.

Esto condujo a la búsqueda de nuevas proteínas que podrían estar relacionadas con el receptor H3; el resultado fue el descubrimiento del receptor H4 de histamina, que se clonó por lo menos en 6 laboratorios de investigación y se publicó durante el período de 2000 a 2001.

Receptores H4 de histamina

El receptor H4, según Jablonowski et al. (2004),²³ se expresa preferentemente en diversas células del sistema inmunitario e induce la quimiotaxis de eosinófilos y mastocitos. También se ha identificado en linfocitos T, células dendríticas y basófilos.

Se sugiere que el receptor H4 está implicado, junto con el receptor H2, en el control de la liberación de IL-16 a partir de linfocitos humanos, y se ha especulado que un antagonista selectivo para H4 puede ser útil para ayudar a tratar el asma; también se ha reportado su eficacia en varios modelos de inflamación.

El receptor H4 muestra una considerable homología con el receptor H3 (58% para las regiones transmembrana, y un 34-35% en general). Muchos de los agonistas y antagonistas de H3 conocidos también se unen al receptor H4. Se han realizado estudios de mutagénesis dirigidos al sitio de unión, donde han investigado la base molecular para la unión de la histamina y sus antagonistas.^{24,25}

Era del almacenamiento y la liberación de la histamina

Aunque la evidencia de la heterogeneidad de los receptores de histamina se había proporcionado en la década de 1940, gran parte de la actividad de investigación en histamina en esa época se dedicó al estudio de su almacenamiento, la liberación y el metabolismo. Fue llevada a cabo por varios de los decanos de la farmacología británica, como Blaschko, Feldberg, Gaddum, Mongar, Paton, Perry, Riley, Schild, Trendelenburg y West.

Gran parte de ese trabajo se resumió en un Simposio de la

Fundación CIBA sobre histamina, junto con la Sociedad Fisiológica y la Sociedad Farmacológica Británica, en honor a Sir Henry Dale, y fue publicado en 1956 (Schayer W, 1956).³ Se tuvieron en cuenta algunos de los aspectos más destacados de la investigación respecto de la histamina en la década de 1950 y comienzos de 1960.

El almacenamiento de la histamina en los mastocitos quedó establecido por Riley y West cuando encontraron que algunos productos químicos eran capaces de inducir la liberación de histamina por ruptura de los mastocitos y ello se acompañaba por un depósito del contenido en los tejidos (Riley y West, 1952).²⁶

Además, hubo una fuerte correlación positiva entre el contenido de histamina y poblaciones de mastocitos en una variedad de tejidos.

Muchos de los estudios sobre la liberación de histamina se llevaron a cabo utilizando el compuesto 48/80, descrito por primera vez en detalle por Paton en 1951 (Feldberg W, Mongar JL, 1954).²⁷

Sin embargo, Riley y West fueron cuidadosos en señalar que algunos tejidos contenían muy pocos mastocitos y dar cuenta de su contenido en histamina, sugiriendo que otras células pueden almacenar histamina.

Posteriormente, se demostró que los basófilos de sangre, las plaquetas y las células enterocromafines del estómago eran fuentes adicionales de histamina. Se sabe ahora que, en las especies de mamíferos, la histamina puede estar presente en todos los tejidos en cantidades que varían de menos de 1 a más de 100 µg y, en general, piel, tejido conectivo, pulmón y gran parte del tracto gastrointestinal son ricos en histamina.

Antagonistas del Rh1

Se creía hasta hace poco tiempo que el mecanismo de acción de los antihistamínicos consistía solo en bloqueadores "inhibidores competitivos reversibles" de la interacción del RH1 y la histamina. Pero no son tan selectivos porque inhiben receptores colinérgicos (periféricos y centrales) y serotoninérgicos, entre otros.

Sin embargo, recientemente se ha descubierto que los receptores de histamina pueden tener 2 conformaciones diferentes: activa e inactiva.

La histamina actúa como agonista al combinarse y estabilizar la conformación activa del receptor, desviando de este modo el equilibrio hacia un estado de activación.

Del mismo modo, los antihistamínicos se combinan con la forma inactiva del receptor y la estabilizan "agonistas inversos" (inhiben la H y no simplemente bloquean).

Se han postulado en ser capaz de regular a la baja de la actividad constitutiva RH1, incluso en ausencia de histamina. Bovet D (Figura 2) et al. describen, en 1944, el **maleato de pirilamina**.



Figura 2. Daniel Bovet, en 1944.

Pronto se descubren la **difenhidramina** y **tripelamina**. La 1ra Generación de anti-RH1 en la década 1940-1950, **clorfeniramina**, **prometazina**, **triprolidina**, “muestra pobre selectividad, marcados efectos sedantes y anticolinérgicos”

Bibliografía

- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. eds. WAO White Book on Allergy. Milwaukee, WI: World Allergy Organization, 2011.
- Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyethylamine. *J Physiol* 1910;41:318-344.
- Schayer RW. 1956. The origin and fate of histamine in the body. Ciba Foundation Symposium on Histamine ed. Wolstenholme, G.E.W. & O'Connor, C.M. pp. 183-188. London: J. and A. Churchill Ltd.
- Tanaka S, Ichikawa A. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J Pharmacol Sci* 2006;101:19-23.
- Schwartz J-C. Histamine as a transmitter in the brain. *Life Sciences* 1975;17:503-518.
- Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, Tohyama M, Wada H. Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 1984;295:13-25.
- Bovet D, Staub A-M. Action protectrice des éthers phénoliques an cours de l'intoxication histaminique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 1937;124:547-549.
- Cowart M, Altenbach R, Black L, Faghil R, Zhoa C, Hancock AA. Medicinal chemistry and biological properties of non-imidazole H3-antagonists. *Mini-Rev Med Chem* 2004;4:979-992.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 2008;88:1183-241.
- Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz J-C, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International Union of Pharmacology, XIII, classification of histamine receptors. *Pharm Rev* 1997;49:253-278.
- Hough LB. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Mol Pharm* 2001;59:415-419.
- Ashford CA, Heller H, Smart GA. The action of histamine on hydrochloric acid and pepsin secretion in man. *Br J Pharmacol* 1949;4:153-1.
- Folkow B, Haeger K, Kahlson G. Observations on reactive hyperaemia as related to histamine on drugs antagonising vasodilatation induced by histamine and the vasodilator properties of adenosine triphosphate. *Acta Physiol Scand* 1948;15:244-278.
- Code CF. 1956. Histamine and gastric secretion Ciba Foundation Symposium on Histamineed. Wolstenholme, G.E.W. & O'Connor, C.M. pp. 189-220. London: J and A Churchill Ltd.
- Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H2 -receptors. *Nature* 1972; 236:385-90.
- Cooper DG, Young RC, Durant GJ, Ganellin CR. 1990. Histamine receptors *Comprehensive Medicinal Chemistry*ed. Emmett, J.C. Vol. 3, pp. 323-442. New York: Pergamon Press.

Clasificación

De acuerdo con su permeabilidad en el SNC:

1ra Generación: clásicos o sedantes.

2da Generación o poco sedantes.

3ra Generación o nuevos anti-H1: metabolitos activos o enantiómeros de los de 2da Generación.

Abstract

Antihistamines have been used for the past 50 years and have become the most prescribed drugs worldwide. This paper reviews the development of our knowledge concerning the histamine in the course of the century, as a biological mediator mostly stored and released by the basophils and mast cells located in different tissues, biological mediator body tissues and other cells, with a pathophysiological fundamental role controlling gastric acid secretion and in a range of allergic disorders.

The synthesis and pharmacological studies of selective agonists and antagonists have established the existence of four types of histamine receptors and antagonists of them, with therapeutic applications.

Due to the increased prevalence of allergic diseases according Allergy White Book (WAO), recommendations should be developed in order to promote the appropriate and rational use of antihistamines. Thus, the correct choice should be made according to efficacy, tolerability, safety, age group, situations and precautions in patients with an increased risk.

Key words: histamine, histamine receptors, antihistaminics, pharmacology.

17. Bradshaw J, Brittain RT, Clitherow JW, Daly MJ, Jack D, Price BJ, Stables R. Ranitidine (AM19065), a new potent, selective histamine H₂-receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1979;66:464.
18. Arrang J-M, Garbarg M, Lancelot J-C, Lecomte J-M, Pollard H, Robba M, Schunack W, Schwartz J-C. Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. *Nature* 1987;327:117-123.
19. Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F, Tardivel-Lacombe J, Stark H, Schunack W, Ganellin CR, Schwartz J-C, Arrang J-M. High constitutive activity of the native H₃ receptor regulates histamine neurons in the brain. *Nature* 2000;408:860-864.
20. Stark H, Arrang J-M, Ligneau X, Garbarg M, Ganellin CR, Schwartz J-C, Schunack W. The histamine H₃ receptor and its ligands. *Progr Med Chem* 2001;38:279-308.
21. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, De Esch IJP. The histamine H₃ receptor: from gene cloning to H₃ receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:107-120.
22. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X, Pyati J, Huvar A, Jackson MR, Erlander MG. Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 1999;55:1101-1107.
23. Jablonowski JA, Carruthers NI, Thurmond RL. The histamine H₄ receptor and potential therapeutic uses for H₄ ligands. *Mini-Rev Med Chem* 2004;4:993-1000.
24. Shin N, Coates E, Murgolo NJ, Morse KL, Bayne M, Strader CD, Monsma FJ (Jr). Molecular modelling and site-specific mutagenesis of the histamine-binding site of the histamine H₄ receptor. *Mol Pharmacol* 2002;62:38-47.
25. Ligneau X, Morisset S, Tardivel-Lacombe J, Gbahou F, Ganellin CR, et al. Distinct pharmacology of the rat and human histamine H₃ receptors. *Br J Pharmacol* 2000;131:1247-1250.
26. Riley JF, West GB. Histamine in tissue mast cells. *J Physiol* 1952;117:72.
27. Feldberg W, Mongar JL. Comparison of histamine release by compound 48/80 and octylamine in perfused tissues. *Br J Pharmacol* 1954;9:197-201.