

L A N G M A N

# Embriología médica

12.<sup>a</sup> EDICIÓN

**T.W. Sadler, Ph.D.**

Consultant, Birth Defects Prevention,  
Twin Bridges

Madison County, Montana Adjunct  
Professor of Pediatrics  
University of Utah

Visiting Professor of Embriology  
East Tennessee State University  
Quillen School of Medicine

Ilustraciones

Jill Leland

Imágenes

Susan L. Sadler-Redmond

Microfotografías

Kathy Tosney

Ecografías

Nancy Chescheir

Hytham Imseis

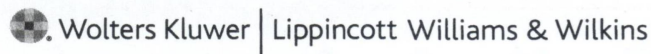


Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins

Health

Philadelphia • Baltimore • New York • London

Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo • Barcelona • México



Av. Carrilet, 3, 9.ª planta – Edificio D  
08902 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España)  
Tel.: 93 344 47 18  
Fax: 93 344 47 16  
e-mail: lwspanol@wolterskluwer.com

*Traducción*

**Juan Roberto Palacios Martínez**

*Revisión técnica:*

**María Dolores González Vidal**

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su *copyright*. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

#### **Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)**

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2012 Wolters Kluwer Health, S.A., Lippincott Williams & Wilkins

ISBN edición en español: 978-84-15419-83-9

Depósito legal: M-7892-2012

Edición española de la obra original en lengua inglesa *Langman's Medical embryology 12th edition*, de T. W. Sadler publicada por Lippincott Williams & Wilkins.

Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

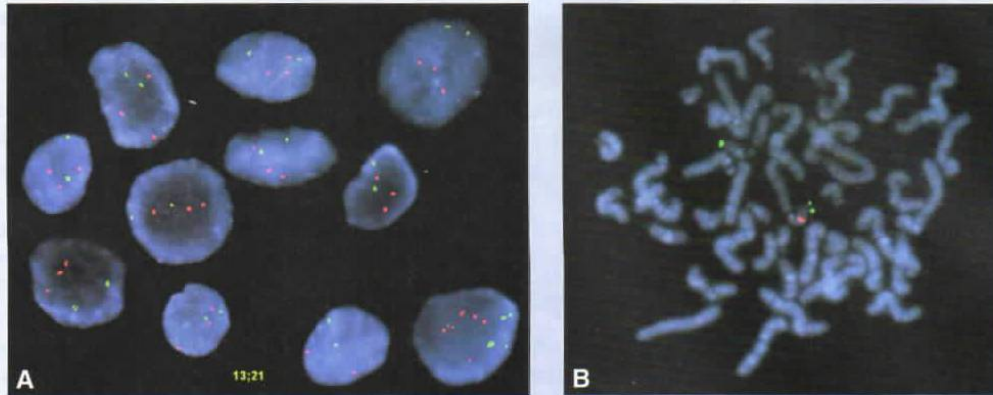
Two Commerce Square  
2001 Market Street  
Philadelphia, PA 19103 USA

ISBN edición original: 978-1-4511-4461-1

Composición: alimon estudio, s.l.  
Impresión: C&C Offset Printing Co. Ltd  
Impreso en China



(cont.)



**Figura 2-15.** **A.** Hibridación *in situ* con fluorescencia en la que se ha empleado una sonda para el cromosoma 21 (puntos rojos). Nótese que hay tres puntos rojos en cada célula, lo que indica una trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). Los puntos verdes representan una sonda de control para el cromosoma 13. En el ángulo inferior derecho hay dos células superpuestas, lo que da la impresión de que existen múltiples sondas. **B.** Análisis de FISH de 22q11. Síndrome de supresión. Las señales verdes identifican al cromosoma 22; las señales rojas representan a la sonda N25 de FISH, que se encuentra en la región q11. Existe únicamente uno de los pares del cromosoma 22, lo que indica que el otro tiene supresión de 22q11.

## CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE LA MADURACIÓN DE LOS GAMETOS

### Ovogénesis

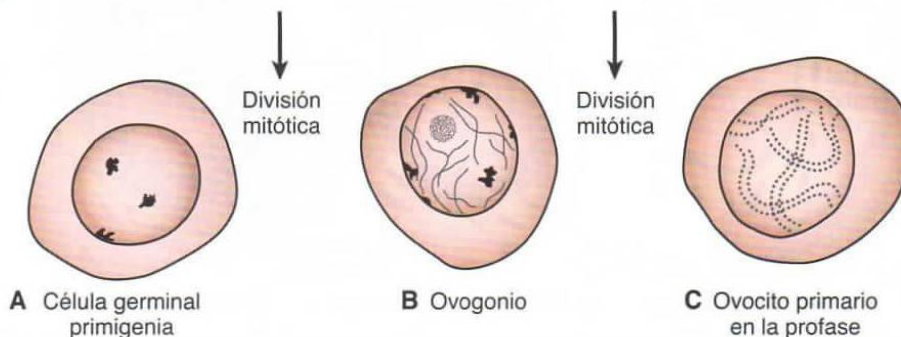
La ovogénesis es el proceso mediante el cual los ovogonios se diferencian en ovocitos maduros.

#### La maduración de los ovocitos inicia antes del nacimiento

Una vez que las **células germinales primordiales (CGP)** han alcanzado la gónada de una mujer (desde el punto de vista genético), se diferencian en **ovogonios** (fig. 2-16 A, B). Estas células experimentan diversas divisiones mitóticas y, hacia el final del tercer mes, se disponen en grupos rodeados por una capa de células epiteliales planas (figs. 2-17 y 2-18). Mientras que es probable que todos los ovogonios de un grupo procedan de una misma célula, las células

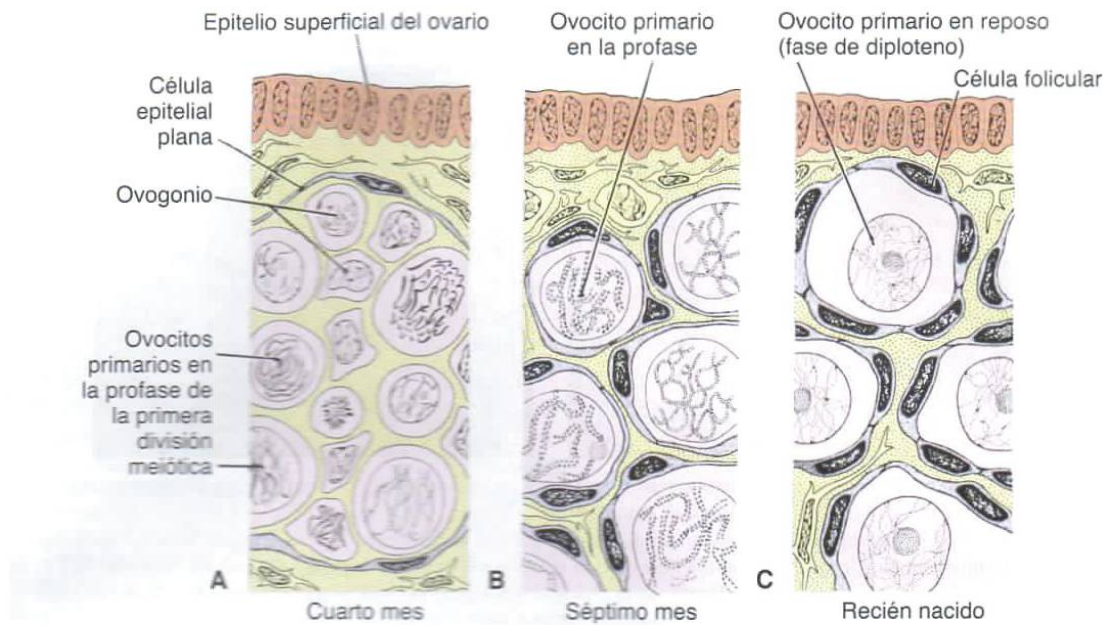
epiteliales planas, conocidas como **células foliculares**, se originan a partir del epitelio celómico que recubre el ovario.

La mayoría de ovogonios continúan dividiéndose por mitosis, pero algunos de ellos detienen sus divisiones celulares en el diploteno profase de la meiosis I y forman **ovocitos primarios** (figs. 2-16 C y 2-17 A). Durante los meses siguientes, el número de ovogonios aumenta rápidamente y hacia el quinto mes del desarrollo prenatal el número total de células germinales en el ovario alcanza su cifra máxima, estimada en 7 millones. En este momento, las células empiezan a morir (atresia) y muchos ovogonios y ovocitos primarios degeneran y se vuelven **atrésicos**. Hacia el séptimo mes, la mayoría de ovogonios han degenerado, excepto unos cuantos que se encuentran cerca de la superficie. Todos los ovocitos primarios supervivientes han entrado en la profase de la meiosis I y la mayoría están rodeados por una



**Figura 2-16.** Las células germinales primordiales empiezan a diferenciarse en ovogonios poco después de llegar al ovario. Hacia el tercer mes del desarrollo, algunos ovogonios dan lugar a ovocitos primarios que entran en la profase de la primera división meiótica. Esta profase puede durar 40 años o más y sólo termina cuando la célula inicia la maduración final. Durante este período contiene 46 cromosomas dobles.





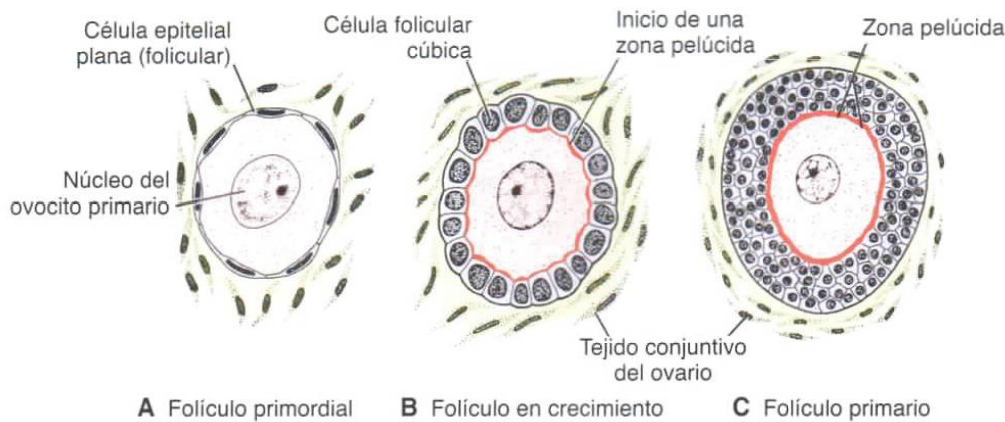
**Figura 2-17.** Secciones del ovario en distintas fases del desarrollo. **A.** Los ovogonios se agrupan en la parte cortical del ovario. Algunos están en mitosis; otros se han diferenciado en ovocitos primarios y han entrado en la profase de la primera división meiótica. **B.** Casi todos los ovogonios se transforman en ovocitos primarios durante la profase de la primera división meiótica. **C.** Ya no hay ovogonios. Cada ovocito primario está rodeado por una sola capa de células foliculares, lo que forma el folículo primordial. Los ovocitos han entrado en la fase de diploteno de la profase, en el que permanecerán hasta justo antes de la ovulación. Sólo entonces entrarán en la metafase de la primera división meiótica.

capa individual de células foliculares epiteliales planas (fig. 2-17 B). El conjunto formado por un ovocito primario y las células epiteliales planas que le rodean se conoce como **folículo primordial** (fig. 2-18 A).

**La maduración de los ovocitos continúa en la pubertad**

Cuando se acerca el momento del nacimiento, todos los ovocitos han iniciado la profase de la meiosis I, pero en lugar de continuar en la metafase, entran en **fase de diploteno**, una etapa de reposo durante la

profase que se caracteriza por una red laxa de cromatina (fig. 2-17 C). *Al nacimiento todos los Ovocitos se encuentran detenidos en dictioteno y no completarán su primera división meiótica hasta después de la pubertad.* Esta fase de reposo es inducido por el **inhibidor de la maduración del ovocito (IMO)**, un pequeño péptido que segregan las células foliculares. Se estima que en el momento del nacimiento el número total de ovocitos varía entre 600 000 y 800 000. Durante la infancia, la mayoría de ovocitos se vuelven atrésicos; al inicio de la pubertad sólo quedan unos 40 000, de



**Figura 2-18.** **A.** Folículo primordial formado por un ovocito primario rodeado de una capa de células epiteliales planas. **B.** Folículo primario, en una fase inicial o prenatal, de la reserva de folículos primordiales. A medida que el folículo crece, las células foliculares van adoptando forma cúbica y empiezan a segregar la zona pelúcida, que se hace visible en forma de manchas irregulares sobre la superficie del ovocito. **C.** Folículo primario maduro (prenatal) cuyas células foliculares han formado una capa estratificada de células granulosas alrededor del ovocito y ya posee una zona pelúcida bien definida.



los cuales se ovularán entre 400 y 500, uno cada mes hasta que la mujer llegue a la menopausia. Algunos ovocitos que alcanzan la madurez en las etapas tardías de la vida antes de ser ovulados permanecen inactivos en la fase de diploteno de la primera división meiótica durante 40 años o más. No se sabe si la fase de diploteno es la fase más adecuada para proteger al ovocito de los daños ambientales. El hecho de que el riesgo del nacimiento de niños con anomalías cromosómicas aumente con la edad de la madre indica que los ovocitos primarios se hacen más vulnerables con la edad.

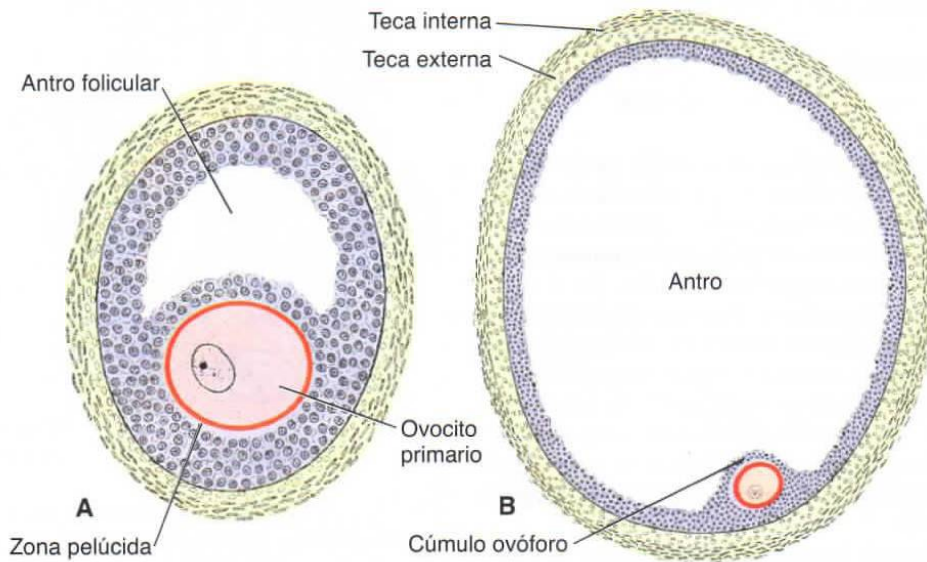
En la pubertad se establece una reserva de folículos en crecimiento que se mantiene gracias al conjunto de folículos primordiales. Cada mes empiezan madurar entre 15 y 20 folículos de este conjunto. Algunos mueren, mientras que otros acumulan líquido en un espacio llamado **antro**, con lo que pasan a la fase **antral** o **vesicular** (fig. 2-19 A). Cada vez se acumula más líquido hasta que, inmediatamente antes de la ovulación, los folículos se encuentran edematosos y se denominan **folículos vesiculares maduros** o **folículos de Graff** (fig. 2-19 B). La fase antral es la más larga y la fase del folículo vesicular maduro abarca unas 37 horas antes de la ovulación.

Mientras el ovocito primario empieza a crecer, las células foliculares que le rodean pasan de planas a cúbicas y proliferan para generar un epitelio estratificado de **células granulosa**s. Esta unidad se conoce como **folículo primario** (fig. 2-18 B, C). Las células granulosa descansa sobre una membrana basal que las separa del tejido conjuntivo circundante del ovario (células del estroma) que forma la **teca folicular**. Las células granulosa y el ovocito también segregan una

capa de glucoproteínas en la superficie del ovocito que forma la **zona pelúcida** (fig. 2-18 C). Mientras los folículos continúan creciendo, las células de la teca folicular se estructuran en una capa interna de células secretoras (**teca interna**) y una cápsula fibrosa externa (**teca externa**). Además, pequeñas prolongaciones digitiformes de las células foliculares se extienden a través de la zona pelúcida y se intercalan entre las microvellosidades de la membrana plasmática del ovocito. Estas prolongaciones son importantes para el transporte de materiales desde las células foliculares hasta el ovocito.

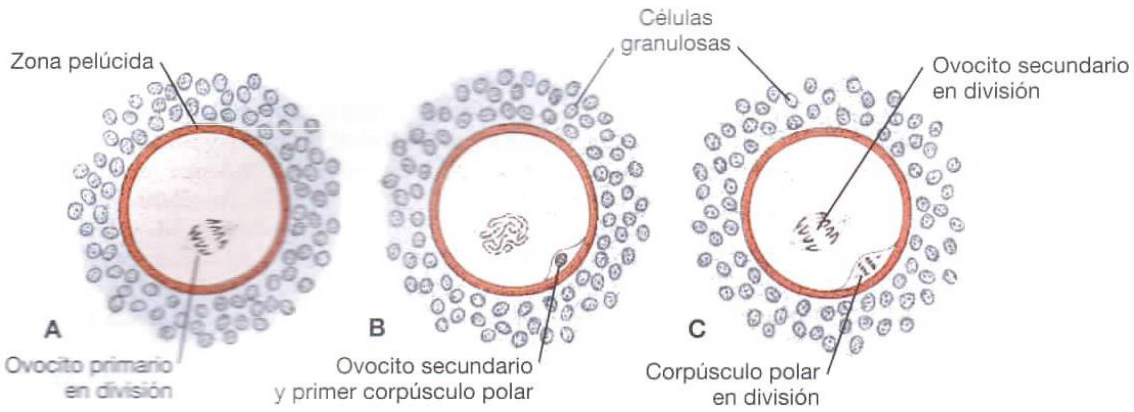
A medida que el desarrollo continúa, aparecen espacios llenos de líquido entre las células granulosa. La coalescencia de estos espacios forma el **antro** y, entonces, el folículo recibe el nombre de **folículo secundario (vesicular)**. Al principio, el antro tiene forma de arco pero con el tiempo se agranda (fig. 2-19). Las células granulosa que rodean al ovocito se mantienen intactas y forman el **cúmulo ovóforo**. La membrana basal se localiza entre las células de la granulosa y la teca interna, ésta impide el paso de los vasos sanguíneos hacia el folículo, es una barrera. El **folículo secundario** maduro puede alcanzar o superar los 25 mm de diámetro. Está rodeado por la teca interna, que está formada por células que exhiben características de secreción esteroidea, con abundantes vasos sanguíneos, y por la teca externa, que se fusiona gradualmente con el tejido conjuntivo del ovario (fig. 2-19).

En cada ciclo ovárico, empiezan a desarrollarse unos cuantos folículos, pero generalmente sólo uno alcanza la madurez. Los otros degeneran y se vuelven atrésicos. Cuando el folículo secundario ha



**Figura 2-19.** A. Folículo en fase secundaria (antral). El ovocito, rodeado por la zona pelúcida, se encuentra en posición no central; el antro se ha desarrollado a partir del líquido acumulado en los espacios intercelulares. Nótese la disposición de las células de la teca interna y la teca externa. B. Folículo secundario (de De Graaf) maduro. El antro se ha agrandado considerablemente, está lleno de líquido folicular y le rodea una capa estratificada de células granulosa. El ovocito se encuentra inmerso en un montículo de células granulosa, el cúmulo ovóforo.





**Figura 2-20.** Maduración del ovocito. **A.** Ovocito primario que muestra el huso de la primera división meiótica. **B.** Ovocito secundario y primer corpúsculo polar. La membrana nuclear está ausente. **C.** Ovocito secundario que muestra el huso de la segunda división meiótica. El primer corpúsculo polar también está dividiéndose.

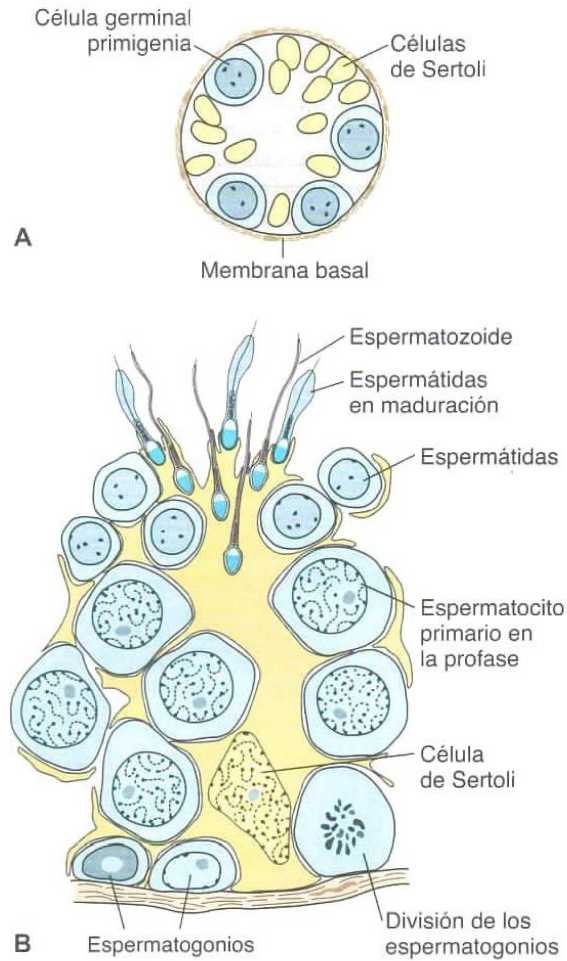
madurado, una descarga de **hormona luteinizante (LH)** induce la fase de crecimiento preovulatoria. Se completa la meiosis I, lo que lleva a la formación de dos células hijas de tamaño desigual, cada una con 23 cromosomas dobles (fig. 2-20 *A, B*). Una de estas células, el **ovocito secundario**, recibe la mayor parte del citoplasma; la otra, el **primer corpúsculo polar**, prácticamente no recibe citoplasma. El primer corpúsculo polar se dispone entre la zona pelúcida y la membrana celular del ovocito secundario en el espacio perivitelino (fig. 2-20 *B*). A continuación, la célula entra en la meiosis II, pero se detiene en la metafase aproximadamente 3 h antes de la ovulación. La meiosis II sólo se completa si el ovocito es fecundado; en caso contrario, la célula degenera aproximadamente 24 h después de la ovulación. El primer corpúsculo polar puede experimentar una segunda división (fig. 2-20 *C*).

### Espermatogénesis

*La maduración de los espermatozoides se inicia en la pubertad*

La **espermatogénesis**, que se divide en dos fases: meiosis y espermiogénesis o espermitotelirosis, se inicia en la pubertad, incluye todos aquellos acontecimientos mediante los cuales los **espermatogonios** se transforman en **espermatozoides**. En el momento del nacimiento, en los cordones testiculares de un varón pueden reconocerse las células germinales, que aparecen como células grandes y pálidas rodeadas por células de sostén (fig. 2-21 *A*). Las células de sostén, que como las células foliculares derivan del epitelio celómico de la glándula, se convierten en **células sustentaculares** o **células de Sertoli** (fig. 2-21 *B*).

Poco antes de la pubertad, los cordones espermáticos adquieren una luz y se transforman en **túmulos seminíferos**. Aproximadamente al mismo tiempo, las CGP originan células precursoras de espermatogonios. A intervalos regulares, ya entrada la pubertad, emergen células de esta población de células madre



**Figura 2-21.** **A.** Sección transversal a través de los cordones sexuales primitivos de un varón recién nacido que muestra las células germinales primordiales y las células de sostén. **B.** Sección transversal de un túbulo seminífero en la pubertad. Nótense que la espermatogénesis se encuentra en distintas fases y las células espermáticas en desarrollo se disponen entre las prolongaciones citoplasmáticas de la célula de Sertoli.



## Histamina, receptores y antagonistas

José Montes Montes,\* José Flores Flores,\* Enrique Alfonso Barrón\*\*

### RESUMEN

Los antihistamínicos han sido usados durante los últimos 50 años y se han convertido en los medicamentos de mayor prescripción en México. La denominación actual es "antagonistas de los receptores de la histamina", su acción consiste en evitar el efecto aferente de la histamina en los diferentes tejidos del cuerpo. La histamina o  $\beta$ -aminoetilimidazol fue aislada por vez primera en 1907 por Windaus y Vogt; en 1910, Daley y Laidlow estudiaron su efecto biológico y descubrieron que estimulaban a diversos músculos lisos. En 1940, se desarrolló el primer antihistamínico antagonista H1 para uso en el humano: Antergan (fenobenzamina) con buenos resultados. En 1944 se comercializa el neo-antergan (maleato de pirilamina); en 1946, la difenhidramina y tripelenamina y, en 1949, la clorfeniramina. Todos estos antihistamínicos H1 han sido denominados de "primera generación, clásicos o sedantes" por ser los primeros. En los últimos 15 años se han sintetizado antihistamínicos con alto potencial inhibitorio; a éstos se les denomina antihistamínicos H1 de "segunda generación". Con el advenimiento de nuevas técnicas de investigación se fueron descubriendo nuevos receptores de la histamina: el receptor en 1966 H1, el receptor H2 en 1972, el receptor H3 en 1983 y el receptor H4 en 2000. Cuando la histamina es liberada de mastocitos, basófilos, neuronas histaminérgicas u otras células, se debe unir a cierto receptor de histamina: H1, H2, H3 o H4. En el sistema nervioso central existe un mayor predominio del receptor H3 que permite autorregular su propia producción de histamina como neurotransmisor. De esta forma, se intensifica el estado de vigilia, por medio del receptor H1, además del sueño, el apetito y la termorregulación. Actualmente, el receptor H4 se está estudiando y se sabe que su función se encuentra regulada por la producción de citocinas inflamatorias, por lo que participa en los procesos inflamatorios. **Conclusión:** Ahora con una sola tableta podemos bloquear y controlar la histamina, sin fenómenos secundarios indeseables para el paciente, teniendo éste una calidad de vida normal.

**Palabras clave:** Histamina, receptores, antagonistas, antihistamínicos, antihistamínicos de primera generación, antihistamínicos de segunda generación.

### ABSTRACT

*Antihistamines have been used for 50 years becoming one of the most prescribed drugs in Mexico. Current denomination is "Histamine Receptor Antagonists" and their main task is to avoid the afferent effect of histamine in many different body tissues. Histamine or  $\beta$ -aminoethylimidazole was isolated for the first time by Windaus and Vogt in 1907. In 1910 Daley and Laidlow studied its biological effect and found out that histamine stimulated diverse smooth muscles. In 1940 the first H1 antagonist antihistamine drug for use in human beings was developed: Antergan (fenobenzamine) with good results. In 1944 Neo-Antergan (Pyrilamine maleate) was commercialized in 1946, and further in 1946 diphenhydramine and tripeleminamine and in 1949 chlorpheniramine. All of these antihistamines was denominated as "First Generation", "Classic", or "Sedating". In the last 15 years antihistamines with high inhibitory potential have been developed. Those are designated as "Second Generation" antihistamines. With the arrival of new research techniques, new histamine receptors were discovered: in 1966 H1 type, in 1972 H2 type, in 1983 H3 type and finally in 2000 H4 type. After releasing from mast cells, basophiles, histaminergic neurons or other any other cell type, histamine has to join to its receptor: H1, H2, H3 or H4 type. In the central nervous system H3 type is predominating, allowing self-regulated histamine production as neurotransmitter. Thus wakefulness along with as appetite, sleep and thermoregulation, are intensified by H1 type receptor. Today H4 type receptor is under study, and it is known that its function is regulated by inflammatory cytokine production, therefore its participation in inflammatory processes is assumed. **Conclusion:** Actually a single pill is enough to block and control the pathologic effects of histamine, without undesirable secondary effects for the patient, giving him a normal quality of life.*

**Key words:** Histamine, receptors, antagonists, antihistamines, antihistamines 1st generation, antihistamines 2nd generation.

\* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital General de México, O.D.

## INTRODUCCIÓN

Los antihistamínicos se han usado durante los últimos 50 años para tratar enfermedades alérgicas, convirtiéndose en los medicamentos de mayor prescripción en México.

Su denominación actual es "Antagonistas de los receptores de la histamina H1". Su acción consiste en evitar el efecto aferente de la histamina en los diferentes tejidos del cuerpo, por medio de una competencia y bloqueo en el receptor específico de la histamina.

## HISTORIA DE LA HISTAMINA Y LOS ANTIHISTAMÍNICOS

La histamina o  $\beta$ -aminoetilimidazol fue aislada por vez primera en 1907 por Windaus y Vogt. En 1910, Daley y Laidlow estudiaron su efecto biológico y descubrieron que estimulaban a diversos músculos lisos, además de tener intenso efecto vasodepresor.

En 1927, Best y colaboradores aislaron la histamina a partir de muestras frescas de hígado y pulmón, advirtiendo que dicha amina es constitutiva natural del organismo, acuñándose el nombre de histamina con base a la raíz griega "histos" que significa tejido.<sup>1-3</sup>

En 1940, se desarrolló el primer antihistamínico H1 para uso en el humano: Antergan (fenobenzamina) con buenos resultados.<sup>1,2</sup>

En 1944, se comercializa el neo-antergan (maleato de pirilamina); en 1946, la difenhidramina y tripeleminina; y en 1949, la clorfeniramina. Todos estos antihistamínicos H1, por ser los primeros, fueron denominados de "primera generación, clásicos o sedantes".<sup>1,2,4</sup>

Durante los últimos 15 años se han sintetizado antihistamínicos con alto potencial inhibitorio. A éstos se les denomina antihistamínicos H1 de "segunda generación" y son: loratadina, astemizol, cetirizina, terfenadina y fexofenadina, entre otros.<sup>5</sup>

El advenimiento de nuevas técnicas de investigación hizo posible el descubrimiento de que la histamina mediaba sus efectos a través de cuatro receptores, que progresivamente se fueron descubriendo: el receptor H1 en 1966,<sup>6</sup> el receptor H2 en 1972,<sup>7</sup> el receptor H3 en 1983,<sup>8</sup> y el receptor H4 en 2000.<sup>9,10</sup> Los antihistamínicos H1 de primera y segunda generaciones antagonizan al receptor H1. Los antagonistas del receptor H2 se utilizan en la clínica para reducir la secreción de ácido gástrico en el tratamiento del paciente con enfermedad ácido pépti-

ca.<sup>1,4</sup> Hasta el momento no existen antagonistas del receptor H3 y H4 para uso clínico; sin embargo, dentro del campo de estudio de estos receptores se ha descubierto que participan, respectivamente, en la regulación de la neurotransmisión<sup>11,12</sup> y en procesos inflamatorios.<sup>13</sup>

## LA HISTAMINA Y SUS RECEPTORES

### I. Histamina

Para algunos autores, la histamina es considerada como una "hormona" debido a las múltiples funciones fisiológicas que realiza en diferentes lugares del organismo y por la autorregulación en su propia producción (Figura 1).<sup>1,4,13</sup>

Los mastocitos y basófilos son por excelencia los sitios en los que predomina el almacenamiento de la histamina; dichas células se encuentran en altas concentraciones en la piel y las mucosas.<sup>1,3,4</sup>

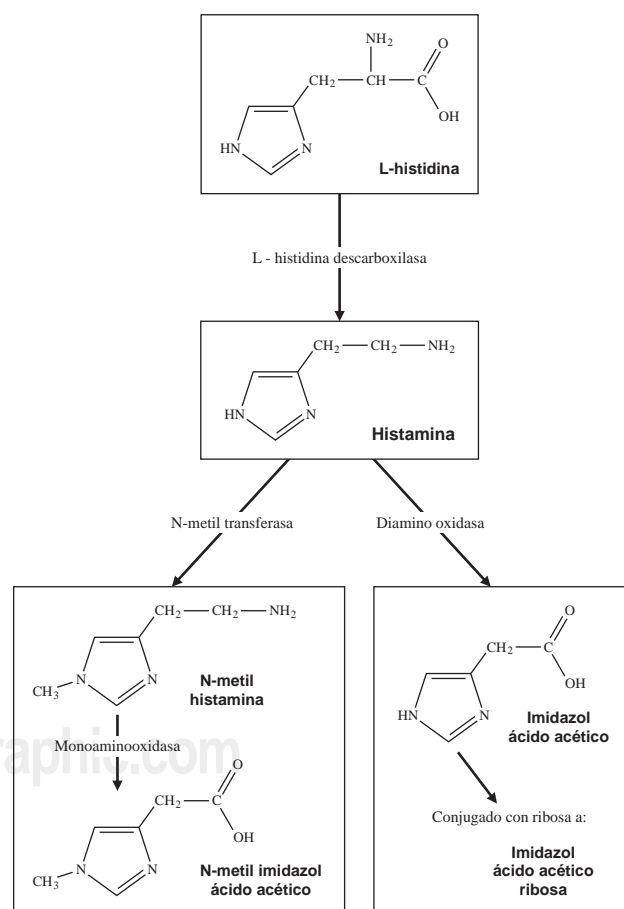


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la histamina.



**Cuadro I.** Actividades mediadas por los receptores de histamina en humanos

	<i>Receptor H1</i>	<i>Receptor H2</i>	<i>Receptor H3</i>	<i>Receptor H4</i>
Localización	Músculo liso de vía aérea y gastrointestinal, aparato cardiovascular, médula suprarrenal, células endoteliales, linfocitos, sistema nervioso central.	Sistema nervioso central, corazón, músculo liso de útero y vascular, basófilos, mastocitos, linfocitos B y T.	Neuronas en el sistema nervioso central, nervios periféricos, mastocitos gástricos.	Pulmón, hígado, bazo, sistema nervioso central, neutrófilos eosinófilos. corazón, musculoesquelético.
Función	Contracción del músculo liso bronquial, prurito, dolor, permeabilidad vascular aumentada, hipotensión, rubicundez facial, liberación de mediadores de la inflamación, generación de prostaglandinas, reclutamiento de células inflamatorias, secreción de moco de la mucosa bronquial, cefalea, taquicardia, activación de nervios aferentes vagales de vías aéreas: estimulando los receptores de la tos, tiempo de conducción del nodo atrioventricular	Permeabilidad vascular aumentada, secreción gástrica del HCl, Relajación del músculo liso bronquial, producción de moco de las vías aéreas, acción cronotrópica (+) en músculo del atrio, acción inotrópica (+) en músculo ventricular, efecto lipolítico en células sebáceas, estimulación de células t supresoras, quimiotaxis de neutrófilos y basófilos y la liberación de sus enzimas, citotoxicidad y proliferación de linfocitos, actividad de los natural killer, hipotensión, rubicundez, cefalea, taquicardia.	Previene la broncoconstricción excesiva, inhibe la secreción de ácido gástrico, vasodilatación de vasos cerebrales, funciona como feedback (-) para: liberación de neurotransmisores en los nervios periféricos, controla la producción de histamina en neuronas histaminérgicas del sistema nervioso central, controla la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central.	Presumiblemente participa en procesos inflamatorios como la alergia y el asma.

Cuando la histamina es liberada de mastocitos, basófilos, neuronas histaminérgicas u otras células, se debe de unir a cierto receptor de histamina: H1, H2, H3 o H4.<sup>4,8,12-14</sup> Así, de acuerdo con el receptor estimulado, se presentarán los efectos en los diferentes tejidos, como se muestra en el *cuadro I*.

Un efecto inmunomodulador de la histamina vía receptor H2 incluye la inhibición de la respuesta de proliferación linfocitaria ante mitógenos, así como la disminución de la síntesis de anticuerpos y la quimiotaxis, la disminución en la proliferación de células T, la citólisis mediada por células y la producción de citocinas, además disminuye la liberación de histamina por los mastocitos y basófilos.<sup>4,15</sup>

En el sistema nervioso central existe un mayor predominio del receptor H3 que permite autorregular

su propia producción de histamina como neurotransmisor. De esta forma, se intensifica el estado de vigilia, por medio del receptor H1, además del sueño, el apetito y la termorregulación.<sup>4,15-18</sup>

El receptor H3 también se encuentra en otros tejidos periféricos, incluyendo corazón, vasos (vena safena), tejido linfoide (adenoides), aparato digestivo y vía aérea; en esta última se ha encontrado en los nervios colinérgicos posganglionares y su función es la de mediar la transmisión colinérgica en el bronquio humano, evitando un efecto de "exceso de broncoconstricción".<sup>15</sup>

Actualmente, el receptor H4 se encuentra aún en estudio, pero se sabe que su función está regulada por la producción de citocinas inflamatorias, por lo que participan en los procesos inflamatorios.<sup>13,19,20</sup>

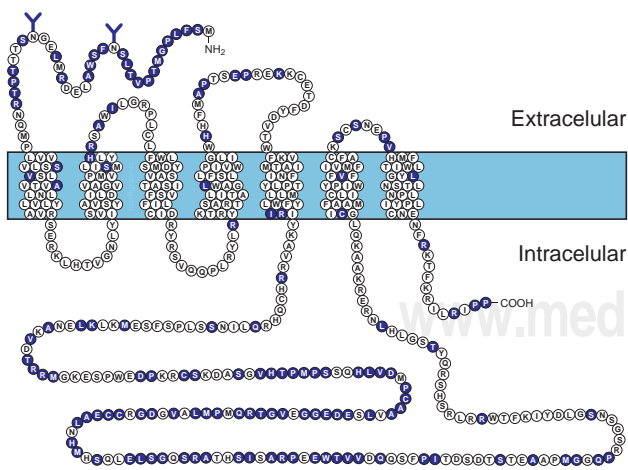
## II. Receptores de histamina

El receptor de histamina H1 fue descubierto en 1966. Es una proteína de 56 kDa con 487 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales (TMI a TMVII) acopladas a la proteína G y posee sitios N-terminal de glucosilación. Tienen una muy larga asa intracelular (212 a.a.) y una asa corta terminal (17 a.a.). El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 3p14.21. Los sitios responsables de la unión con la histamina y los antagonistas se encuentran en las cadenas transmembranales 3 y 5. En la *figura 2* se observa el receptor H1.<sup>4,6,21-25</sup>

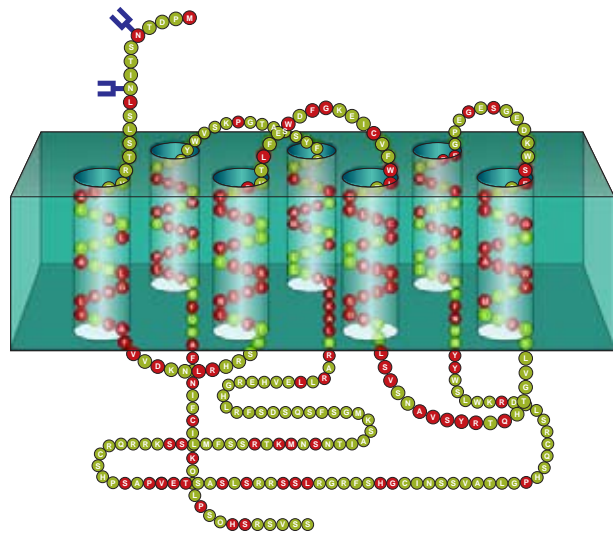
El receptor de histamina H2 fue descubierto en 1972. Es una proteína de 40 kDa con 359 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales (TMI a TMVII) y es receptor acoplado a proteína G. La mayor diferencia entre el receptor de histamina H1 y H2 es que el receptor H2 tiene la tercera asa intracelular 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 transmembranal 3 y 5.<sup>7,15,26</sup>

El receptor de la histamina H3 fue descubierto en 1983. Es una proteína de 49 kDa con 445 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales (TMI a TMVII) y está acoplado a la proteína G. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 20.<sup>8,15,27</sup>

El receptor de histamina H4 es una proteína de 44 kDa con 390 aminoácidos, contiene siete regiones transmembranales (TMI a TMII) acopladas a proteína G, con 37-43% de similitud al receptor H3



*Figura 2. El receptor de histamina H1.*



*Figura 3. El receptor de la histamina H4.*

(58% de similitud en regiones transmembranales). El gen que lo codifica es el cromosoma 18. La presencia del receptor H4 en los diferentes tejidos y células se encuentra influenciado por la IL-6 y FNT, las cuales son citocinas inflamatorias por excelencia, por lo que posiblemente, el propio receptor participe en los procesos inflamatorios y alérgicos (*Figura 3*).<sup>9,10,13,19,28,29</sup>

## INTERACCIONES MOLECULARES

### El receptor de histamina H1 y sus antagonistas (antihistamínicos H1)

Cincuenta años antes de la creación de los primeros antihistamínicos H1, se realizaron los primeros estudios con técnicas de biología molecular que hoy en día se hacen con modelos tridimensionales por computadora, lo que permite descubrir las interacciones moleculares entre el receptor de histamina H1 y sus antagonistas.<sup>30-32</sup>

### Los antagonistas del receptor de histamina H1

El *cuadro II* presenta la información sobre las propiedades y uso clínico de los antagonistas del receptor de histamina H1, antihistamínicos H1 de primera y segunda generación. Por sus características químicas, estos antihistamínicos se han clasificado en seis grupos: etanolaminas, etilen-



**Cuadro II.** Clasificación de antihistamínicos H1.

<i>Clase</i>	<i>Primera generación, clásicos o sedantes</i>	<i>Segunda generación, nuevos o no sedantes</i>	<i>Metabolitos activos en potencial desarrollo ¿tercera generación?</i>
Alquilaminas	Bronfeniramina Clorfeniramina Tripolidina	Acrivastina	—
Piperazinas	Hidroxicina Meclicina	Cetirizina Oxatomida	Levocetiricina
Piperidinas	Azadina Difenilpiralina Ciproheptadina	Astemizol, Terfenadina Loratadina Mizolastina Ketotifeno Ebastina	Norastemizol Fexofenadina Desloratadina
Etanolaminas	Clemastina Difenhidramina	—	—
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelelendiamina	—	—
Fenotiazinas	Prometazina	—	—
Otros	—	Azelastina	—

diaminas, alquilaminas, piperizinas, piperidinas y fenotiazinas.<sup>1,3,4,33-39</sup>

### CONCLUSIONES

Hace casi un siglo que la histamina fue descubierta como sustancia mediadora. Primero se estudiaron las manifestaciones patológicas que provocaban en los animales y después en el humano con el afán de tratamiento (urticaria, contracción de músculo liso, rinitis, etcétera); posteriormente se descubrieron sus antagonistas, los antihistamínicos, que han ido en aumento. Los de primera generación causan fenómenos secundarios indeseables para el paciente; a veces son útiles en el tratamiento médico para controlar el prurito. Después se descubren sus receptores celulares y se conocen específicamente su sistema efector, además de su bloqueo o regulación de la función celular. Por lo tanto, actualmente se conocen cuatro receptores con sus diferentes funciones específicas, además de sus antagonistas específicos. Ahora, con una sola tableta podemos bloquear o controlar los fenómenos patológicos de la histamina, sin efectos secundarios indeseables para el paciente, teniendo éste una calidad de vida normal.

### BIBLIOGRAFÍA

- Babe K, Serafin W. Histamina, Bradicnina y sus antagonistas. En: Goodman y Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Interamericana, 1996; 621-641.
- Korolkovas A. Histamine and antihistamines. In: Wiley J (ed). *Essentials of medicinal chemistry*. New York: 1998; 548-575.
- Katzung G, Julius D. Histamina, serotonina y alcaloides del comezuelo del centeno. En: *Farmacología básica y clínica*. México: El Manual Moderno, 2002; 307-336.
- Simons F. Antihistamines. In: Middleton (ed). *Allergy: Principles and practice*. USA: Mosby, 1998; 612-637.
- Du Buske LM. Clinical comparison of histamine H1-receptor antagonist drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6 pt 3): 307-318.
- Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 27 (2): 427-439.
- Black JW, Dunkan WA, Durant CJ et al. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature* 1972; 236 (5347): 385-390.
- Arranc JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1982; 302 (5911): 832-837.
- Nguyen T, Shapiro DA, George SR et al. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol* 2001; 59 (3): 427-433.
- Hough LB. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Mol Pharmacol* 2001; 59 (3): 415-419.
- Arrang JM, Devaux B, Chodkiewicz JP et al. H3-receptors control histamine release in human brain. *J Neurochem* 1988; 51 (1): 105-108.

12. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H3-receptors. *Neuroscience* 1987; 23 (1): 149-157.
13. Liu C, Ma X, Jiang X et al. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor [H(4)] expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001; 59 (3): 420-426.
14. Bedarida G, Bushell E, Blaschke TF et al. H1-and H2-histamine receptor-mediated vasodilation varies with aging in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58 (1): 73-80.
15. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H et al. International Union of Pharmacology. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997; 49 (3): 253-278.
16. Wieland K, Laak AM, Smit MJ et al. Mutational analysis of the antagonist-binding site of the histamine H(1) receptor. *J Biol Chem* 1999; 274 (42): 29994-30000.
17. Ter Laak AM, Venhorst J, Donne-Op den Kelder GM et al. The histamine H1-receptor antagonist binding site. A stereoselective pharmacophoric model based upon (semi)rigid H1-antagonists and including a known interaction site on the receptor. *J Med Chem* 1995; 38 (17): 3351-3360.
18. Ter Laak AM, Timmerman H, Leurs R et al. Modelling and mutation studies on the histamine H1-receptor agonist binding site reveal different binding models for H1-agonists: Asp116(TM3) has a constitutive role in receptor stimulation. *J Comput Aided Mol Des* 1995; 9 (4): 319-330.
19. Nakamijura T, Itadani H, Kidaka Y et al. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279 (2): 615-620.
20. Ling P, Ngo K, Nguyen S et al. Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Br J Pharmacol* 2004; 142 (1): 161-171.
21. De Backer MD, Gommeren W, Moereels H et al. Genomic cloning, heterologous expression and pharmacological characterization of a human histamine H1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197 (3): 1601-1608.
22. Ohta K, Hayashi H, Mizuguchi H et al. Site-directed mutagenesis of the histamine H1-receptor: Roles of aspartic acid107, asparagine 198 and threonine 194. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203 (2): 1096-1101.
23. Guillard MJ, Van Der Perren C, Moguelevsky N et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: Contribution of Lys(191) and Thr(194). *Mol Pharmacol* 2002; 61 (2): 391-399.
24. Shioya T, Satake M, Kagaya M et al. Antitussive effects of the H1-receptor antagonist epinastine in patients with atopic cough (eosinophilic bronchitis). *Arzneimittelforschung* 2004; 54 (4): 207-212.
25. Matsuda N, Jesmin S, Takahashi Y et al. Histamine H1 and H2 receptor gene and protein levels are differentially expressed in the hearts of rodents and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 (2): 786-795.
26. Gantz I, Munsert G, Tashiro T et al. Molecular cloning of the human histamine H2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178 (3): 1386-1392.
27. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ et al. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. *Mol Pharmacol* 1999; 55 (6): 1101-1107.
28. Coge F, Guenin SP, Rique H et al. Structure and expression of the human histamine H4-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284 (2): 301-309.
29. Daugherty BL. Histamine H4 antagonism: A therapy for chronic allergy? *Br J Pharmacol* 2004; 142 (1): 5-7.
30. Naclerio RM, Kagey-Sobotka A, Lichtebsteub LM et al. Terfenadine, and H1 antihistamine, inhibits histamine release *in vivo* in the human. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 142 (1): 167-171.
31. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V et al. Terfenadine exerts antiallergic activity reducing ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in patients with pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (9): 871-878.
32. Jacobi HH, Skov PS, Poulsen LK et al. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week of pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (5 pt 1): 768-772.
33. Temple DM, McCluskey M. Loratadine and antihistamine, blocks antigen-and ionophore-induced leukotriene release from human lung *in vitro*. *Prostaglandins* 1988; 35 (4): 549-554.
34. Miadonna A, Milazzo N, Lovenberg TW et al. Antiallergic activity of loratadine: Inhibition of leukotriene C4 release from human leucocytes. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (4): 364-370.
35. Faraj BA, Jackson RE. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992; 47 (6): 630-634.
36. Loftus BG, Price JF. Long-term, placebo-controlled trial of ketotifen in the management of preschool children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79 (2): 350-355.
37. Grant SM, Goa KL, Fitton A et al. Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 1990; 40 (3): 412-448.
38. Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than and antihistamine effect. *Drugs* 1996; 52 (suppl 1): 15-19.
39. Deruaz U, Leimgruber A, Berney M, Pradervand E, Spertini F. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (4): 669-676.

Correspondencia:

**Dr. José Montes Montes**

Dr. Balmis núm. 148

Col. Doctores

06726 México, D.F.

Tel: 59 99 61 33, ext. 1265 y 1267

E-mail: jmontesm@terra.com.mx

www.medigraphic.com