

## Farmacología clínica de los antihistamínicos en medicina veterinaria

Ignacio Lizárraga Madrigal\*  
Héctor Sumano López\*

### Abstract

In spite of the fact that antihistaminics are, more or less, routinely used in veterinary medicine, little has been written about this pharmacological group, and hence, studies carried out to validate their clinical efficacy are scarce. In spite of their later arrival to veterinary medicine, more literature can be found about H<sub>2</sub> receptors antagonists than about H<sub>1</sub> ones. Little is also found on the use of histamine release inhibitors. Difficulties involved in the assessment of the "well-being" induced by antihistaminics in veterinary medicine may explain the limited number of research articles on this particular subject. However, it is clear that the antagonistic nature of antihistaminics can be helpful to assist other drugs in the treatment of a wide variety of diseases. These reasons prompted this study to review the specialised literature in order to offer clinicians and researchers an overview of the available clinical data. Hoping to stimulate research on the field of pharmacokinetics of antihistaminics in veterinary medicine, particularly about antiH<sub>1</sub> drugs, and stressing that extrapolation of pharmacological data is not possible, the corresponding data available in humans is presented. Similarly, few well-documented doses of antihistaminics are available in veterinary medicine, and therefore, both reference to drug-doses in human and empirical doses in the veterinary clinical practice are presented. When regarded as important to veterinary medicine and experimental work, reference to clinical uses of antihistaminics in human beings is also presented.

**Key words:** ANTIHISTAMINICS, VETERINARY, H<sub>1</sub> BLOCKERS, H<sub>2</sub> BLOCKERS.

### Resumen

A pesar de que los antihistamínicos se utilizan rutinariamente en mayor o menor medida en medicina veterinaria, poco se ha escrito sobre ellos y, por ende, existen pocos estudios formales que permiten juzgar su eficacia clínica. Aunque su advenimiento es posterior, existen más informes sobre los antihistamínicos de receptores H<sub>2</sub> que de los H<sub>1</sub> y son pocos los datos que ofrece la literatura acerca del uso de los inhibidores de la liberación de histamina. En parte, esta escasez de informes especializados en la literatura científica, se debe a que es difícil cuantificar el alivio o bienestar que inducen los antihistamínicos. Sin embargo, es claro que por su antagonismo con la histamina, pueden ayudar a la resolución de variadas enfermedades en las especies domésticas. En este sentido se presenta una revisión de la literatura, encaminada a ofrecer al lector los datos clínicos disponibles, así como las enfermedades en las que estos agentes podrían ser de utilidad. En virtud de que existen pocos datos de la farmacocinética de estos compuestos en medicina veterinaria, en particular de los antiH<sub>1</sub>, se presentan los correspondientes en humanos, pero sólo como

Recibido el 8 de diciembre de 1997 y aceptado el 6 de julio de 1998.

\* Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

referencia ya que es sabido que la extrapolación conduce a graves errores. Son necesarios estudios en cada especie doméstica. Asimismo, no se tienen disponibles las dosis de todos los antihistamínicos en las diversas especies domésticas ni para todas las indicaciones; por ello se hace referencia a las dosis empíricas usadas en veterinaria y lo establecido en humanos. Cuando es pertinente, se comenta el uso de los antihistamínicos en humanos, a fin de estimular a los investigadores a extrapolar los datos en ensayos clínicos.

**Palabras clave:** ANTIHISTAMÍNICOS, VETERINARIA, BLOQUEADORES H1, BLOQUEADORES H2.

## Introducción

En la respuesta inflamatoria intervienen gran número de células, entre las que destacan los mastocitos, macrófagos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares, plaquetas y linfocitos. Gran parte de la respuesta inflamatoria se debe a la liberación de mediadores a partir de estas células; tal es el caso de la histamina, la serotonina, las prostaglandinas, los leucotrienos y una notable cantidad de péptidos con variados efectos sobre los vasos y sobre las células. Se han desarrollado diversas formas de controlar la respuesta inflamatoria, principalmente con analgésicos-antiinflamatorios no esteroidales, medicamentos antileucotrienos y anticiclooxigenasas, así como corticosteroides sintéticos. Otro grupo farmacológico, usado para fines antiinflamatorios, es el de los antihistamínicos. De ellos, poco se ha escrito en medicina veterinaria.<sup>1,2,3</sup> Los antihistamínicos se subdividen a su vez en antagonistas específicos de receptores a histamina y los fármacos que inhiben su liberación.

## Acciones de la histamina

Los efectos de la histamina están mediados por tres clases de receptores celulares: los H1 con acción sobre el músculo liso de los bronquios e intestino y que son responsables de parte de las manifestaciones alérgicas; los receptores H2, mediante los cuales se estimula el proceso de secreción ácida del estómago por ser mediadores de la acción de la gastrina sobre las células parietales productoras de HCl, la regulación del sistema inmune, la retroalimentación negativa de la secreción de histamina,<sup>4,5</sup> la actividad del corazón y la del útero. Otras acciones de la histamina, como las ejercidas en el músculo liso de los vasos sanguíneos, se realizan por efectos simultáneos en los receptores H1 y H2.<sup>1,6,7</sup> Los receptores H3 se localizan en el sistema nervioso central (SNC) y también se han relacionado con el control de la liberación de histamina a nivel neuronal.<sup>1,4</sup> Aún no se ha determinado la importancia clínica en medicina veterinaria de los receptores H3.<sup>1</sup> En el Cuadro 1 se resumen los efectos de la histamina sobre sus receptores. Los efectos de la histamina en el organismo pueden inhibirse mediante:

1. *Antagonistas fisiológicos*; es decir, sustancias que producen respuestas contrarias a las que desencadena la histamina. Un ejemplo claro es el de los agonistas  $\beta$  adrenérgicos, como la epinefrina, el isoproterenol, la efedrina, la aminofilina, el salbutamol y otros, que antagonizan la broncoconstricción inducida por la histamina al actuar sobre receptores H1.<sup>8</sup>
2. *Inhibidores de su liberación*; esto es, reducen la desgranulación de células que contienen histamina, sobre todo la de las células cebadas y los basófilos. En esta clasificación se encuentran el cromoglicato sódico y el ketotifeno.
3. *Antagonistas farmacológicos competitivos (bloqueadores)*, son sustancias que al ocupar los receptores específicos de la histamina, evitan que ésta pueda ejercer sus efectos. Estas sustancias son los llamados antihistamínicos (antiH1, antiH2 y antiH3).

## Bloqueadores H1

Los antiH1 se dividen típicamente en dos generaciones. La primera tiene una molécula de etilamina y un grupo aminoterciario, unido generalmente por una cadena de dos o tres carbonos con dos sustitutos aromáticos (AR1, AR2). El tipo de átomo que los une se ha utilizado para caracterizar estos compuestos (Figura 1). Los antiH1 de segunda generación tienen notables diferencias estructurales y es difícil encontrar una relación química entre ellos. Por ejemplo, la cetiricina es una piperacina derivada del metabolito carboxilado de la hidroxicina, la azatidina representa un análogo nitrogenado de la ciproheptadina, la acrivastina constituye el resultado de la presencia de una cadena acrílica polar en el anillo piridina de la triprolidina (Figura 2). Sin embargo, en todos los antiH1 de segunda generación se puede apreciar que existen grupos químicos que aumentan la polaridad del fármaco, lo que disminuye su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. En el Cuadro 2 se presentan las familias de los antiH1 más usados y uno o dos compuestos representativos de cada grupo.

Los antiH1 son antagonistas competitivos típicos que evitan que la histamina actúe en los receptores tisulares específicos. Por esta razón, es importante que se encuentren disponibles antes de que la histamina ocupe los receptores a fin de evitar con más eficiencia los efectos

**Cuadro 1**  
**TIPOS DE RECEPTORES HISTAMINÉRGICOS Y SUS RESPUESTAS.**

<i>Tipo</i>	<i>Órganos blanco</i>	<i>Respuesta fisiológica/farmacológica</i>	<i>Agonistas específicos</i>	<i>Antagonistas específicos</i>
H1	Músculo liso, bronquios e intestino.  Glándulas lacrimales, salivales, bronquiales, pancreáticas e intestinales.	Contracción, edema, vasodilatación.  Hipersecreción.	Histamina 2-metilhistamina	Pirilamina, mepiramina, los antihistamínicos clásicos (antagonistas H1)
H2	Células parietales en las glándulas gástricas.  Corazón.	Hipersecreción.  Efecto cronotrópico e inotrópico positivo.	Betazol, 4-metilhistamina,	Durimamida,* metiamida,** cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, (antagonistas H2)
H1 y H2	Capilares sanguíneos.  SNC	Vasodilatación, aumento de permeabilidad, hipotensión.  Respuestas de comportamiento.	Histamina	Antagonistas H1 y H2
H3	SNC	Control de la liberación de histamina de la corteza cerebral en ratas.	Histamina R-( $\alpha$ )-Metilhistamina***, N $\alpha$ -Metilhistamina†, N $\alpha$ -Dimetilhistamina†, $\alpha$ -N $\alpha$ -Dimetilhistamina†, N $\alpha$ -metil- $\alpha$ -clorometilhistamina‡	Tioperamida

- \* Baja absorción a partir del tubo gastrointestinal.
- \*\* Ocasiona agranulocitosis en humanos.
- \*\*\* El más potente y alta afinidad.
- † Buena potencia pero poca selectividad.
- ‡ Baja potencia pero buena selectividad.

de la histamina. Por lo tanto, las variantes en la respuesta clínica, dependen del momento de administración de los antihistamínicos y el intervalo con que se apliquen.<sup>1</sup>

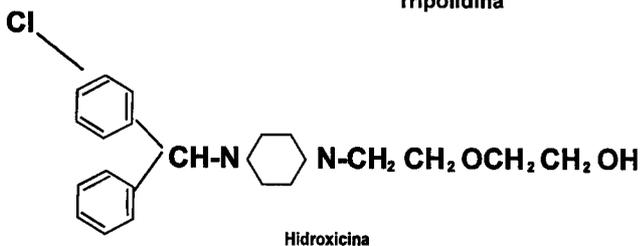
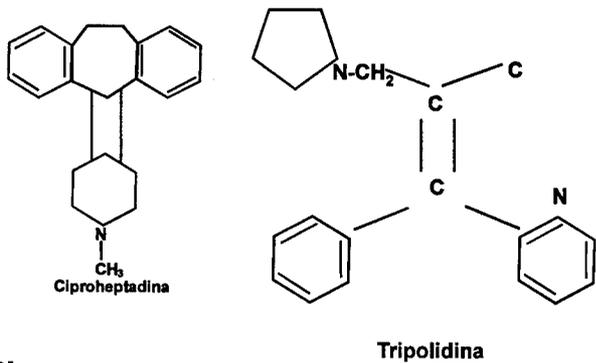
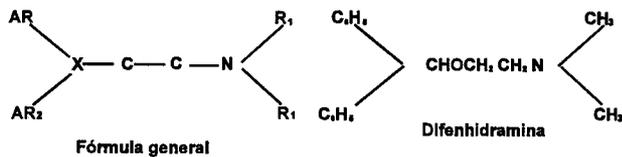
Los antiH1 tienen efectos ansiolíticos moderados por efecto a nivel subcortical; esto último se debe, en parte, a un bloqueo de acetilcolina, así como a algunos efectos antidiscinéticos aún no caracterizados, pero que resultan útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en humanos.<sup>5,9</sup> Sería de utilidad llevar a cabo ensayos clínicos en perros con alteraciones locomotoras de origen central, como en las secuelas posmoquillosas. Los antiH1, principalmente los de primera generación, inducen, al ocupar receptores en SNC, tanto efectos estimulantes como sedantes o depresivos. Entre más liposoluble sea el compuesto, mayor será su efecto a este nivel, de tal suerte que el astemizol, la cetiricina, la loratadina y la terfenadina (segunda generación), al igual que los antiH2 no tienen efecto a nivel central pues no logran atravesar la barrera hematoencefálica.<sup>5</sup> Por su

parte, la ciproheptadina, la azatadina y, en menor proporción, el astemizol antagonizan a la serotonina y estimulan el apetito en humanos.<sup>5</sup> Aunque se ha usado empíricamente este efecto en veterinaria, se desconoce tanto su eficacia como la conveniencia de recurrir a este efecto en pacientes hiporéxicos y anoréxicos.

Los antiH1 también pueden disminuir las secreciones de las glándulas con innervación colinérgica, como las del tracto respiratorio;<sup>2,5</sup> en ese sentido, los derivados de la etanolamina y etilendiamina tienen un efecto anticolinérgico mayor al de otros antihistamínicos.<sup>5</sup> Estos fármacos aumentan la tenacidad del moco en el árbol bronquial y pueden favorecer infecciones al hacer difícil el trabajo del aparato mucociliar. Los efectos antieméticos y contra el vértigo por movimiento son bien conocidos, aunque son menos eficaces que los obtenidos con fenotiacínicos.<sup>2</sup> Al parecer, los antiH1 no bloquean directamente el centro de disparo de la náusea, su acción ocurre en un nivel previo, al deprimir áreas específicas

**Cuadro 2**  
**ANTIISTAMÍNICOS TIPO H1**

Grupo	Fármaco
Alquilaminas	Clorfeniramina, bromofeniramina, acrivastina.
Etanolaminas	Bromodifenidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina.
Etilendiaminas	Pirilamina, tripelenamina.
Fenotiacinas	Prometacina, metdilacina, trimepracina.
Piperacinas	Hidroxicina, ciclicina, meclicina, cetiricina.
Piperidinas	Astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, azatadina, ciproheptadina, difenpiralina, fenindamina.
Propilaminas	Dexclorfeniramina, triprolidina.



**Figura 1.** Estructura general de los antiH1 de la primera generación y algunos ejemplos.

de asociación en centros superiores relacionadas con integración de movimiento y a nivel de la conducción en las rutas vestibulo-cerebelares.<sup>2,10</sup>

Algunos antihistamínicos de segunda generación, como la cetiricina, tienen efectos antiinflamatorios asociados a la disminución de la infiltración de eosinófilos en el sitio de activación de las células cebadas.

También se ha demostrado que la terfenadina, la loratidina, la azatadina y el ketotifeno previenen la liberación de otros mediadores, además de la histamina de las células cebadas sensibilizadas.<sup>5</sup>

Quizá uno de los efectos más útiles de los antiH1 es sobre músculo liso. Antagonizan los efectos producidos por la histamina a este nivel e inhiben la contracción muscular en el tubo gastrointestinal (TGI), antagonizan el efecto broncoconstrictor y disminuyen la permeabilidad capilar. En asmáticos, el efecto clínico al aplicarse antes de la liberación de histamina será la reducción del edema y mejoría en la disnea por broncoconstricción. Los antihistamínicos antagonizan mejor los efectos producidos por la histamina en el músculo liso de los bronquios, intestino y útero que los producidos en el lecho vascular.<sup>1</sup> A nivel uterino, se les ha utilizado para prevenir problemas asociados con la liberación de histamina, en casos de retención placentaria y en metritis en vacas y yeguas. También se utilizan para quitar el dolor provocado por la involución uterina.<sup>10</sup>

La mayor parte de los antiH1 producen también efectos de anestesia local, aunque se necesitan dosis muy altas.<sup>2,5</sup> No obstante se les ha considerado tres o cuatro veces más potentes que la procaína, como en el caso de la difenhidramina y la prometacina. Dicho efecto se logra por bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup> en las membranas celulares.<sup>3</sup>

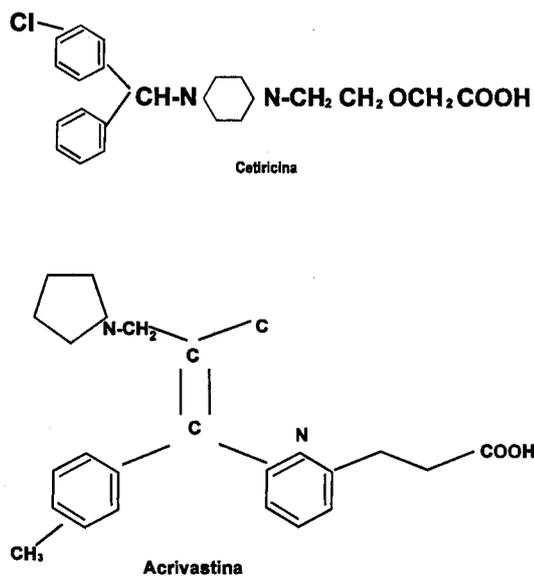
### Farmacocinética

Los antihistamínicos se absorben bien del TGI en los animales monogástricos. Sin embargo, en equinos y en rumiantes se prefiere su aplicación por vía intramuscular (IM),<sup>1,11</sup> aunque Allen *et al.*<sup>2</sup> recomiendan la vía oral (PO) en casos de alergias y anafilaxia en grandes especies. Cuando se administran PO, los efectos farmacológicos aparecen a los 20-45 minutos después de su aplicación. Este intervalo se acorta si se administran por vía IM y evidentemente serán inmediatos por vía endovenosa (IV). Sin embargo, esta vía debe contemplarse como última opción ya que suelen aparecer signos de sedación o estimulación nerviosa y trastornos cardiovasculares,

**Cuadro 3**  
USOS, VIDA MEDIA Y DOSIS DE LOS ANTIH1 EN HUMANOS Y ALGUNOS DATOS EN VETERINARIA

Nombre	Usos	Vida media (h) *	Dosis mg (máximo en 24 h)	Intervalo de dosificación (h)
<b>Primera generación</b>				
Bromfeniramina	Piel, rinitis alérgica estacional.	24.9 ± 9.3	4 (24)	4-6
Clorfeniramina	Infecciones agudas del tracto respiratorio, broncoespasmo por ejercicio, hiperventilación.	20	4 (24)	4-6
Difenhidramina	Urticaria, anafilaxia, alergia e infecciones del tracto respiratorio, antitusivo, rinitis.	13.5 ± 4.2	25-50 (300)	4-6
Fenindamina	Rinitis alérgica estacional.		25 (150)	4-6
Hidroxicina	Prurito, rinitis alérgica.	2		
Triprolidina	Catarro, rinorrea.	2.1 ± 0.8	2.5 (10)	4-6
<b>Segunda generación</b>				
Acrivastina	Rinitis alérgica.	1.5-2		8
Astemizol	Rinitis estacional.	9.5 días	10	24
Azatadina	Rinitis alérgica, infecciones del tracto respiratorio superior.	9	1-2	12
Azelastina	Rinitis alérgica, asma.	25-35.5	2	12
Cetiricina	Rinitis alérgica estacional, urticaria, asma por polen.	7	5-20	24
Loratadina	Rinitis alérgica.	8-11	10	24
Terfenadina	Rinitis estacional, asma.	17	60 (120)	12

\* En niños o adultos jóvenes las vidas medias de los antihistamínicos disminuyen drásticamente.



**Figura 2.** Estructura de algunos antiH1 de la segunda generación. Nótese la diferencia entre la hidroxicina (primera generación) y la cetericina y entre la tripolridina (primera generación) y la acrivastina.

potencialmente letales.<sup>1,11</sup> Los antihistamínicos se absorben muy poco si se aplican sobre la piel intacta.

Los antiH1 se distribuyen ampliamente en el organismo y se les encuentra en concentraciones significativas en pulmón, bazo, riñón, cerebro, músculo y piel. Como se comentó, los antiH1 de la primera generación atraviesan la barrera hematoencefálica<sup>5</sup> y la placenta.<sup>12</sup>

Casi la totalidad de la dosis administrada sufre biotransformación. Ésta se lleva a cabo principalmente en el sistema microsomal hepático, aunque también puede efectuarse en pulmón y en riñón.<sup>5</sup> Los antiH1 se eliminan principalmente por orina, en donde aparecen como metabolitos que se excretan en su mayor parte en 24 horas, pero quedan trazas en orina durante 4-7 días.<sup>3</sup>

La duración de la actividad ejercida por estos fármacos varía dependiendo del compuesto, y puede ser aproximadamente de 3 horas, como en el caso de la difenhidramina, hasta de 24 horas o más, como sucede con la bromfeniramina.<sup>5</sup> Dada la escasez de información sobre antihistamínicos en veterinaria, se consideró de utilidad como una primera aproximación a su entendimiento, presentar en el Cuadro 3 los usos, vidas medias y dosis de los distintos antiH1 en humanos y, cuando se dispone del dato, también en medicina veterinaria.

## TOXICIDAD

La mayoría de los efectos colaterales de los antiH1 se deben a sobredosis, o por la administración IV rápida (o incluso lenta, en el caballo).<sup>3</sup> A dosis terapéuticas son virtualmente atóxicos, excepto por vía IV. Los efectos indeseables más comunes son detectados en el SNC y pueden ser sedación o excitación. En el primer caso habrá lentitud de reacciones, somnolencia e incluso desorientación.<sup>1</sup> Con la clorfeniramina, la ciproheptadina, la difenhidramina o la trimepricina se observa sedación marcada, mientras que con la hidroxicina la sedación es moderada y con la terfenadina casi nula.<sup>2</sup> En casos de sobredosis se presenta ataxia, atetosis, convulsiones con pupilas midriáticas y fijas.<sup>1</sup> En particular, en gatos la difenhidramina, la hidroxicina y la clemastina provocan mucha excitación; en consecuencia no se les recomienda para esta especie. En casos de toxicidad, es útil la administración de un barbitúrico de acción ultracorta o un sedante con objeto de controlar la fase convulsiva.<sup>1</sup> Debe tomarse en cuenta, sin embargo, que los barbitúricos o los fenotiacínicos administrados conjuntamente con los antihistamínicos inducen depresión severa del SNC,<sup>2</sup> es recomendable usar dosis mínimas y a efecto.<sup>12</sup> En bovinos también se ha descrito nerviosismo o excitación, temblor muscular, salivación, opacidad temporal del ojo, mugidos, ruidos al masticar.<sup>11</sup>

En ocasiones se han detectado trastornos gastrointestinales, sobre todo cuando los antiH1 se administran PO durante mucho tiempo. Las manifestaciones son: anorexia, vómito, malestar epigástrico y constipación o diarrea.<sup>1,2</sup>

Paradójicamente, ciertos antiH1 actúan como sustancias liberadoras de histamina, sobre todo si se aplican en forma tópica, por lo que no es rara la aparición de dermatitis alérgica cuando estos fármacos se utilizan en dicha forma.<sup>1</sup>

En perros se han presentado con el uso de antiH1: sedación, anorexia, prurito, diarrea, vómito, queratoconjuntivitis seca y seborrea seca. Debe discontinuarse la medicación. En perros con hipertrofia prostática, los antihistamínicos pueden dificultar la micción e incluso impedir la con consecuencias graves si el veterinario no detecta este problema.<sup>12</sup> Por tal motivo, en estos pacientes los beneficios pueden ser tan escasos que no justifiquen los efectos colaterales inducidos por estos agentes.<sup>13</sup> Tampoco se recomienda el uso de antiH1 en pacientes con glaucoma o con cierto tipo de alteraciones del SNC, como la epilepsia.<sup>13</sup> La excepción sería la difenhidramina que se ha utilizado con éxito para controlar afecciones con signos extrapiramidales en caballos<sup>14</sup> y en perros.<sup>12</sup>

Algunos antihistamínicos son teratogénicos y no se recomienda su uso durante la gestación.<sup>2</sup> Al administrar astemizol en ratas gestantes, en las crías se observó disminución en el tamaño de los testículos pero no en el de la vesícula seminal; en las hembras no hubo alteraciones. Los autores propusieron que la administración de astemizol durante la gestación puede interferir

con el mecanismo hormonal relacionado con la masculinización del SNC o por acción directa sobre las crías en desarrollo.<sup>15</sup> Por otro lado, la difenhidramina y la prometazina inhibieron la ovulación en ratas pretratadas con PMSG, sugiriendo la importancia de la histamina como mediador del crecimiento y ruptura folicular.<sup>16</sup>

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Aunque para la clínica veterinaria no se han publicado interacciones relevantes, se conocen algunas en función de lo que se ha detectado en el hombre y por su potencial clínico se exponen a continuación. El efecto sedante y depresor de algunos antiH1 se potencializa cuando se les administra conjuntamente con otros depresores del SNC,<sup>2</sup> como tranquilizantes, anestésicos o narcóticos. Puede aparecer atropinismo cuando se combinan con agentes parasimpaticolíticos o derivados de la fenotiacina. Los antihistamínicos disminuyen el efecto de los esteroides, andrógenos, hidrocortisona y progesterona. Junto con eritromicina pueden inducir cardiotoxicidad, en particular el astemizol y la terfenadina. Hay prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares. El ketoconazol y el itraconazol aumentan las concentraciones sanguíneas del astemizol por bloqueo de su biotransformación.<sup>2</sup> El amitraz puede prolongar e intensificar este efecto anticolinérgico de los antihistamínicos.<sup>2,10</sup> Asimismo, los antiH1 interfieren con pruebas diagnósticas, como la de tuberculina, por lo que se recomienda llevarla a cabo 4 días después de discontinuada la terapia con antihistamínicos.<sup>2</sup>

## USOS

Es importante destacar que la terapia con antiH1 es sólo sintomática; no afecta los factores que desencadenan la liberación de la histamina, sólo la antagonizan. Por eso es indispensable mantener la administración de los antihistamínicos hasta que se eliminen los agentes etiológicos. Si se presenta una reacción inmune aguda, del tipo de la anafilaxia, los antihistamínicos no tienen valor real durante la crisis inmediata y un valor difícil de cuantificar después de ella. Algunos clínicos recomiendan continuar la terapia antihistamínica durante tres días posteriores a la resolución de un choque anafiláctico.<sup>17</sup> Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de histamina se incrementan considerablemente en los bovinos durante reacciones anafilácticas, pero es necesario recordar que en los diferentes tipos de reacciones alérgicas intervienen también otros autacoides diferentes a la histamina (serotonina, bradicinina, prostaglandinas, tromboxanos, complemento, dopamina, sustancia anafiláctica de reacción lenta, factor quimiotáctico de anafilaxia, etc.), y por ello no debe sorprender que la administración de antihistamínicos no resulte tan útil como se esperaría.<sup>1,17,18</sup> Tal es el caso de la

**Cuadro 4**  
**ENFERMEDADES DE LOS BOVINOS EN LAS QUE SE**  
**HAN RECOMENDADO LOS ANTIH1**

Neumonía	Envenenamiento por plantas
Fiebre de embarque	Quemaduras de segundo grado
Mastitis	Dermatosis no específicas
Metritis	Posterior a choque anafiláctico
Tetania de los pastos	Timpanismo
Retención placentaria	Asma (enfisema pulmonar)
Impactación ruminal	Edemas
Indigestión	Picaduras de insectos
Obstrucción gastrointestinal	Mordedura de víbora
Toxemia de la preñez	Acetonemia
Estomatitis ulcerativa	Diarrea
Conjuntivitis mucopurulenta	Laminitis
Azoturia	

broncoconstricción inducida experimentalmente por infección con *Ascaris summ* en perros Beagle, en los que la pirilamina (antiH1) sola no la mejoró, lo cual sí fue posible con la indometacina (antiinflamatorio no esterooidal, inhibidor de las ciclooxigenasas) sola o en combinación con la pirilamina. Al combinar estos dos últimos medicamentos con un inhibidor de la síntesis de leucotrienos (U-60,257) la mejoría fue casi total. La

combinación del U-60,257 con pirilamina no mostró ningún efecto. Un inhibidor de la tromboxano sintetasa (U-63,557) y un antagonista de leucotrienos (FPL55712) produjeron efectos mínimos o nulos, mientras que un antagonista de tromboxanos (AH23848) inhibió de manera importante la broncoconstricción.<sup>19</sup> De tal suerte que el efecto de los antihistamínicos tiende a ser complementario únicamente. Su efecto anticolinérgico llega a ser tan notorio que pueden asociarse con la atropina y el clorhidrato de pralidoxima para el tratamiento de la intoxicación por organofosforados.<sup>2</sup>

En veterinaria, particularmente en bovinos, se han realizado estudios para validar el efecto protector de la broncoconstricción inducida por histamina de la mepiramina y la metisergida con buenos resultados.<sup>20</sup> En particular la metiamida y la mepiramida han sido utilizadas con éxito para disminuir diversas reacciones alérgicas en bovinos.<sup>17,21</sup> Bajo la premisa de que en una gran cantidad de entidades patológicas se libera histamina, en los bovinos se han utilizado antagonistas H1 como coadyuvantes en un gran número de enfermedades, aunque aún resta evaluar su eficacia clínica real. En el Cuadro 4 se presentan las enfermedades de bovinos en las que se han usado los antihistamínicos de tipo H1.

Los antiH1 se utilizan ampliamente para el tratamiento de síntomas del aparato respiratorio alto.<sup>5</sup> En bovinos con enfermedad respiratoria, se ha demostrado una mejoría clínica más rápida cuando se les trata conjuntamente con difenilhidramina y antibacterianos, en

**Cuadro 5**  
**FÁRMACOS RECOMENDADOS PARA EL CONTROL DEL PRURITO\***

Categoría	Nombre genérico	Perros		Gatos	
		Dosis (mg/kg)	Cada (h)	Dosis (mg/kg)	Cada (h)
Corticosteroides**	Dexametasona	0.12	48	0.2	48
	Metilprednisolona	0.88	48		
	Prednisolona	1.10	48	2.2	48
	Triamcinolona	0.88	48		
Antihistamínicos	Clemastina	0.05-0.10	12	0.68 mg/gato	12
	Clorfeniramina	0.22	8	2-4 mg/gato	12
	Difenhidramina	2.2	8		
	Hidroxicina	2.2	8		
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	1.0	12		
Ácidos grasos (vegetales)	Omega 3 y 6	Variable***	12-24	1 ml/9 kg	24
		1 cáp./9 kg			
Agentes citotóxicos†	Azatioprina	2.2 mg/kg	48		

\* En caso de infecciones secundarias se usan antibacterianos, las cefalosporinas de primera generación son la mejor opción.

\*\* Debe usarse un esquema tendiente a buscar la dosis mínima eficaz.

\*\*\* Se recomienda empezar con una cápsula de 250-500 mg y aumentar la dosis hasta que se presenten heces suaves, momento en que se reduce al máximo tolerable la dosis.

† Debe considerarse como la última opción ya que se trata de una terapia radical. El dueño no debe fraccionar las tabletas, ya que la exposición al polvo es peligrosa.

comparación con los que fueron tratados exclusivamente con los últimos.<sup>22</sup> En búfalos con neumonía intersticial atípica (no se aisló virus o bacteria específicos), la recuperación fue exitosa y con un tiempo de remisión medio de 3-5 días al tratarlos con corticosteroides, antihistamínicos y antibacterianos. A los animales muy débiles también se les administró solución glucosada.<sup>23</sup>

En bovinos, la etilendiamina dihidroyodada (12.5-200 mg/animal/día PO durante 15-28 días) redujo las lesiones y la claudicación inducidas experimentalmente por la administración intradérmica, en el espacio interdígital, de *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melainogenicus*.<sup>24</sup> En casos de laminitis aséptica y durante la fase aguda, se recomienda el uso de difenhidramida conjuntamente con corticosteroides.<sup>12</sup> En contraste, se ha demostrado que los antihistamínicos no son eficaces para el tratamiento de la laminitis en caballos<sup>25,26</sup> y pueden poner en peligro la vida del paciente por sus efectos colaterales.

Estos compuestos son útiles en el tratamiento de ciertas reacciones alérgicas. Típicamente se tratan en el perro y en el gato la urticaria, atopia, reacciones a picaduras de insectos y problemas pruriginosos.<sup>2</sup> El prurito en animales, particularmente en pequeñas especies, puede llegar a ser extremadamente severo; por ello, vale la pena destacar algunos detalles del uso solo o asociado de antihistamínicos para controlarlo.

### **Manejo del prurito y papel de los antiH1**

Es evidente que la mejor forma de manejar el prurito es encontrar la causa y darle tratamiento específico. El prurito es casi siempre signo de una enfermedad subyacente, es molesto e incluso puede provocar mutilación. Por ejemplo, si el prurito se debe a un linfoma el tratamiento con antihistamínicos (o corticosteroides y antibióticos) es refractario.<sup>27</sup> Se utilizan muchos medicamentos para controlarlo, entre éstos destacan los corticosteroides, los antihistamínicos, los antidepresores tricíclicos y más recientemente se han incorporado los suplementos con ácidos grasos y los agentes citotóxicos.<sup>13,28</sup> En el Cuadro 5 se presentan los datos sobre su uso en perros y gatos. También se ha postulado que la medicina tradicional china, con la administración de remedios herbolarios puede ser de utilidad para controlar el prurito.<sup>29</sup>

A pesar de que existen muchos antihistamínicos, no se han podido comparar los resultados obtenidos entre agentes ya que la severidad del prurito es muy variable, al igual que la respuesta individual a los antihistamínicos. Incluso se ha considerado que no son útiles para el tratamiento del prurito en perros.<sup>13</sup> En la actualidad se reconoce que pueden ser útiles en algunos casos con una variabilidad del 20% al 70%. Es menester intentar la terapia con varios de ellos, pues en un paciente se tienen resultados con un tipo de antihistamínicos y en otro, con la misma condición, la respuesta es nula.<sup>2,28</sup>

Es probable que antiH1 más modernos como el astemizol, la loratadina o la clemastina, tengan menos efectos colaterales y puedan administrarse por periodos más prolongados, lo que pudiera considerarse como una ligera ventaja sobre otros antihistamínicos. Aparentemente la clemastina es más potente para inhibir el prurito en perros que cualquier otro antihistamínico.<sup>30,31</sup> En contraste, la terfenadina, otro compuesto no sedante, no ha mostrado efecto alguno.<sup>32</sup> Aun así, se tiene una eficacia de tan sólo 10% en la eliminación del prurito.<sup>33,34</sup> Para cambiar de un antihistamínico a otro se recomienda un periodo de prueba de por lo menos una semana.<sup>33</sup>

En perros se ha visto que los antidepresivos tricíclicos tienen efectos antihistamínicos y la mezcla de clemastina con amitriptilina ha llegado a ser de utilidad en los casos difíciles.<sup>13</sup> No se recomienda la administración de amitriptilina en gatos.<sup>13</sup>

Se ha informado que la clorfeniramina en gatos es eficaz hasta en 75% de los casos<sup>35</sup> y en pocas ocasiones produce sedación. Para evitar problemas de dosificación se recomienda utilizar la dosis de 2, 4 y hasta 8 mg/gato/día en su presentación de liberación prolongada, administrada en el alimento. Esta formulación es tolerada por el gato.<sup>35</sup> Sin embargo, años más tarde estos mismos autores<sup>36</sup> notificaron ineficacia para controlar el prurito en gatos con la sola administración de clorfeniramina (2 mg/gato cada 12 horas PO) o del suplemento de ácido graso omega 3 y 6 (0.5 ml/gato cada 24 horas PO), pero cuando se dio terapia conjunta hubo excelente respuesta en 54% de los casos.

Tanto en humanos como en perros, los pelos de larvas de *Thaumetopoea pityocampa* ocasionan, entre otras cosas, urticaria, la cual responde favorablemente a la terapia con antihistamínicos.<sup>37</sup> Lo mismo sucede con picaduras de moscas del orden *Simuliidae* que ocasionan dermatitis en hombres y animales, los cuales responden positivamente al uso de antihistamínicos (clemastina) y analgésicos-antiinflamatorios (dipirona).<sup>38</sup>

Otras condiciones en las que se usan antiH1 son: otitis eccematosa aguda, oftalmia periódica, edema del intestino en cerdos, fotosensibilización, púrpura, linfangitis y alivio de tos en perros con dirofilariasis.<sup>1</sup>

Por otro lado, la hipertensión pulmonar debida a la administración de tiacetarsamida (adulticida para *Dirofilaria immitis*), no se controló con difenhidramina (antiH1) o cimetidina (antiH2), y sí respondió favorablemente a la administración de oxígeno.<sup>39</sup> En caballos, los antihistamínicos fueron ineficaces para mejorar los signos del síndrome idiopático de sacudida de cabeza (*idiopathic headshaker syndrome*).<sup>40</sup>

### **Dosis**

Algunas dosis se señalan en el Cuadro 6,<sup>2,12,41</sup> pero aún no se tienen dosis de todos los antihistamínicos para todas las especies y en todas las indicaciones, de tal suerte que el veterinario tendrá que trabajar a partir

**Cuadro 6**  
**DOSIS DE ANTIHISTAMÍNICOS H1\* Y H2 EN VETERINARIA**

<i>Fármaco</i>	<i>Perro</i>	<i>Gato</i>	<i>Caballo</i>	<i>Vaca</i>
<b>AntiH1</b>				
Amitriptilina	1-2 mg/kg cada 12 horas PO	1-2 mg/kg cada 12 horas PO		
Astemizol	2.5-10 mg/kg cada 24 horas PO	2.5-10 mg/kg cada 24 horas PO		
Clemastina	0.05 mg/kg cada 12 horas PO	0.68 mg/gato cada 12 horas		
Clorfeniramina	2-8 mg/kg cada 8-12 horas PO	1-2 mg/gato cada 12 horas		
Difenhidramina	1-4 mg/kg cada 8-12 horas PO 2 mg/kg cada 12 horas IM	2 mg/kg cada 12 horas IM 2-4 mg/kg cada 8 horas PO	0.5-1 mg/kg	0.5-1 mg/kg IM o IV
Dimenhidrinato	1-1.5 mg/kg y hasta 8 mg/kg cada 8 horas PO	1-1.5 mg/kg y hasta 8 mg/kg cada 8 horas PO	1-1.5 mg/kg IM o SC	1-1.5 mg/kg IM o SC
Hiroxicina	2.2 mg/kg cada 8 horas PO	10 mg/gato cada 12 horas PO	0.5-1 mg/kg cada 12 horas PO, IM	
Pirilamina	1-2 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg IV, IM, SC	1 mg/kg IV, IM, SC
Prometacina	0.2-1 mg/kg cada 8 horas IM o PO	0.2-1 mg/kg cada 8 horas IM o PO	0.2-1 mg/kg cada 8 horas IM o IV	0.2-1 mg/kg cada 8 horas IM o IV
Terfenadina	5-10 mg/kg cada 12 horas PO			
Trimepracina	0.5-2 mg/kg cada 12 horas PO	0.5-2 mg/kg cada 12 horas PO		
Trimetobenzamina	3 mg/kg cada 8 horas IM			
Tripelenamina	1 mg/kg cada 6-12 horas IM, PO	1 mg/kg cada 6-12 horas IM, PO	1 mg/kg cada 6-12 horas IM, IV	0.5-1 mg/kg cada 6-12 horas IM, IV
<b>AntiH2</b>				
Cimetidina	5-10 mg/kg cada 6-8-12 horas PO En casos severos cada 4 horas.	5-10 mg/kg cada 6-8 horas PO o 10 mg/kg IV infusión lenta	15-20 mg/kg cada 8 horas PO 6.6 mg/kg cada 4-6 horas IV 2.5 mg/kg cada 8 horas PO (melanomas)	8-16 mg/kg cada 8 horas IV.
Famotidina	0.5-1 mg/kg cada 12-24 horas PO, IV 5 mg/kg cada 24 horas PO, IM, SC		0.23-0.35 mg/kg cada 8-12 horas IV 1.88-2.8 mg/kg cada 8-12 horas PO	
Nizatidina			3.3 mg/kg cada 8 horas PO 1 mg/kg cada 8 horas IV	
Ranitidina	0.5-4 mg/kg PO cada 8-12 horas	3.5 mg/kg cada 12 horas PO 2.5 mg/kg cada 12 horas IV	6.6 mg/kg cada 8 horas PO 0.5-1.5 mg/kg cada 8-12 horas IV	

\* De preferencia no usar la vía intravenosa, debido a los efectos colaterales de sedación o excitación (véase texto).  
Realizado con información de Allen *et al.*; Adams<sup>8</sup>, Plumb<sup>12</sup> y Murray.<sup>41</sup>

de dosis establecidas para su uso en humanos o en perros (Cuadros 3 y 5) cuando le sea preciso estudiar los efectos de algún antihistamínico para una enfermedad en la que la histamina sea el agente etiológico

## Bloqueadores H2

La burimamida y la metiamida fueron los dos primeros antagonistas H2 sintetizados. No se utilizan de forma clínica debido a que la primera no se absorbe por vía oral y la segunda causa agranulocitosis.<sup>1</sup> Sin embargo, dieron lugar a los antiH2, moléculas con éxito comercial mundial. Tan sólo la cimetidina fue el medicamento más vendido en el mundo durante la mayor parte de la década de los 80. En la actualidad existen cuatro compuestos con pocos efectos indeseables y de gran potencia: la cimetidina, la ranitidina, la famotidina y la nizatidina. En la Figura 2 se presentan las estructuras de estos compuestos. Se estima que la ranitidina es 4 veces más potente que la cimetidina<sup>42</sup> y la famotidina es de 10 a 30 veces aún más potente que dicho fármaco.<sup>43</sup>

La cimetidina, la ranitidina, la famotidina y la nizatidina llevan a cabo sus acciones farmacológicas por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H2 localizados en las células parietales del estómago, interfiriendo con la secreción gástrica de HCl.<sup>4,5</sup> También inhiben la cardioaceleración, la relajación del músculo liso uterino en la rata y, conjuntamente con los receptores H1, bloquean la vasodilatación de la cama capilar.<sup>1,6</sup>

Los antihistamínicos H2 no afectan en forma alguna las funciones mediadas por receptores H1 y viceversa. Adicionalmente se ha identificado que la cimetidina aumenta los niveles de prolactina<sup>44</sup> y la ranitidina inhibe la liberación de vasopresina.

Clínicamente, la acción más importante de los antiH2 es la inhibición de la secreción gástrica de HCl. Mediante la administración de estos compuestos se pueden abatir, en mayor o menor medida, muchos estímulos secretores (alimentos, histamina, insulina, cafeína, pentagastrina), ya que la estimulación H2 representa el paso final para que se lleve a cabo la secreción de HCl por las células parietales.<sup>45,46</sup>

Resulta interesante saber que la cimetidina no afecta ninguna otra función del estómago como vaciamiento, secreción de factor intrínseco o tono.<sup>12</sup> Para tal fin se requiere la aplicación de metoclopramida o cisaprida, fármacos no relacionados con los antihistamínicos.<sup>47</sup> Aunque la ranitidina sí tiene efectos a este nivel, el valor clínico de dicha acción es mínimo.<sup>12</sup>

## Farmacocinética

Los antiH2 se absorben eficientemente después de su administración oral, lográndose las máximas concentraciones plasmáticas entre los 45 y 75 minutos.<sup>3</sup> Estos

fármacos no se deben administrar por vía oral junto con antiácidos o promotores de la motilidad como la metoclopramida; entre ellos debe haber por lo menos 2 a 3 horas de intervalo. La cimetidina inhibe al sistema microsomal hepático y aumenta la permanencia de algunos medicamentos como los bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, el metronidazol y la fenitoína, entre otros.<sup>12</sup> Si se administran junto con los alimentos se retarda la absorción de los antiH2 y se retrasa el inicio de su efecto.

Se distribuyen ampliamente en el organismo, llegan a cruzar barrera placentaria y se han detectado en leche materna, pero no cruzan barrera hematoencefálica. Se eliminan principalmente por orina, en donde se puede recuperar hasta 75% de la dosis en 24 horas, sin modificación alguna.<sup>48</sup> La vida media de la cimetidina es de aproximadamente 2 horas, pero su efecto permanece hasta por 8 horas. En el caballo se recomienda una concentración terapéutica de 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .<sup>49</sup>

La concentración plasmática de ranitidina (2.2 mg/kg IV) en caballos fue de 5175 ng/ml y 37 ng/ml a los 5 minutos y 12 horas, respectivamente. El volumen de distribución en el estado estable ( $V_{d_{ss}}$ ) fue 1.07 l/kg, el tiempo medio de residencia (MRT) 113 minutos y la depuración ( $Cl_b$ ) 9.8 ml/min/kg. Al administrar la misma dosis PO, la biodisponibilidad (F) fue 27%, el tiempo medio de absorción (MAT) 58.9 minutos, la concentración máxima ( $C_{max}$ ) 237 ng/ml y el tiempo al que se presentó la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) 99.2 minutos.<sup>50</sup>

La cimetidina (3.3 mg/kg IV) en caballos se comporta con un modelo de dos compartimentos, con vida media de distribución ( $t_{1/2\alpha}$ ) de  $0.083 \pm 0.039$  horas y de eliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) de  $2.23 \pm 0.64$  horas. La  $Cl_b$  fue de  $0.443 \pm 0.160$  l/hora/kg y el MRT  $2.74 \pm 1.11$  horas. El  $V_{d_{ss}}$  fue  $1.138 \pm 0.230$  l/kg y el volumen de distribución central ( $V_d$ ) fue  $0.276 \pm 0.102$  l/kg. Por vía oral (10 mg/kg) la  $C_{max}$  fue de  $1.81 \pm 0.82$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  y se presentó 1.4 horas posadministración ( $T_{max}$ ). La absorción fue variable y lenta ( $0.296 \pm 0.183$  horas), con MAT de  $1.99 \pm 0.79$  horas. Con base en una concentración plasmática de 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , se recomienda una dosis de 11 mg/kg/día IV y 48 mg/kg/día PO.<sup>49</sup>

## TOXICIDAD

La toxicidad de los antiH2 es muy baja; con dosis elevadas y de manera continua pueden llegar a aparecer algunos signos menores como vómito, malestar epigástrico o diarrea. En otros casos es posible la aparición de signos de cefalea, constipación y obviamente se puede inducir dispepsia.<sup>3</sup>

La cimetidina es un antiandrogénico moderado; sin embargo, estudios en ratas no han demostrado efectos teratogénicos.<sup>51,52</sup> En ratas y perros que recibieron cimetidina en grandes dosis durante periodos de 1 a 3 meses, se presentaron reducción en el tamaño de los testículos, vesículas seminales y próstata, atribuible al aumento en la secreción de prolactina, que a su vez abate

notablemente la esteroidogénesis gonadal,<sup>3</sup> aunque no hubo efecto alguno sobre la fertilidad ni la capacidad sexual de dichos animales.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al evaluar los efectos de la ranitidina y la cimetidina en humanos con epilepsia y bajo tratamiento con fenitoína, se observó que la ranitidina no produjo alteraciones en la concentración plasmática de la fenitoína, mientras que la cimetidina la aumentó en promedio 70% ocasionando intoxicación por fenitoína, lo que sugiere que la ranitidina es un antiH2 seguro en pacientes epilépticos.<sup>53</sup> Este dato podría ser útil en perros con ataques epilépticos controlados con fenitoína que requieran la administración de un antiH2. A partir de estudios en ratas, se ha postulado que la cimetidina disminuye el metabolismo del praziquantel y, por consiguiente, incrementa su biodisponibilidad y los niveles plasmáticos;<sup>54</sup> se desconoce el valor clínico de esta interacción.

La coadministración de cimetidina y verapamilo en perros disminuye la depuración del último (tanto en su forma pura como en sus enantiómeros), se cree que la cimetidina altera la disposición del verapamilo al disminuir la velocidad del flujo sanguíneo hepático y al inhibir el metabolismo de primer paso,<sup>55</sup> con esta interacción es factible predecir una intoxicación por verapamilo en perros. Cuando se administró cimetidina y diltiacem en perros, se observó alteración en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del diltiacem, al inhibirse su metabolismo y depuración.<sup>56</sup> Se recomienda ajustar las dosis de verapamilo y de diltiacem en perros que estén también bajo tratamiento con cimetidina.

El tiempo de anestesia con xilacina y ketamina se incrementó en pollos pero no en ratones, con la administración de conjunta de cimetidina,<sup>57</sup> con este mismo protocolo sí se incrementó en ratas y se observaron efectos adversos como efusión pleural y edema alveolar y pulmonar.<sup>58</sup> Estos datos sugieren que el efecto de la cimetidina sobre la anestesia xilacina-ketamina es dependiente de la especie, por lo que sería útil hacer ensayos en caballos, perros y gatos.

## USOS

En perros y gatos se han utilizado como medicamentos esenciales en el tratamiento de úlceras gástricas y síndrome ácido péptico.<sup>59,60,61</sup> Son de gran eficacia para resolver la gastritis irritativa inducida por analgésicos

no narcóticos,<sup>62,63</sup> aunque la cimetidina no puede evitar la úlcera inducida por aspirina<sup>64</sup> o naproxeno<sup>65</sup> en perros, para lo cual es más eficaz el omeprazol.\*<sup>64</sup> En perros se han usado también en el tratamiento de reflujo gastroesofágico<sup>66</sup> a fin de evitar lesiones a este nivel por el pH ácido del contenido gástrico, así como en casos de regurgitación.<sup>67</sup> Se debe administrar también metoclopramida o cisaprida para aumentar el tono del esfínter esofágico y promover el vaciamiento gástrico con dirección distal.<sup>66</sup> En el tratamiento de gastrinomas en el perro se deben utilizar las dosis más altas con el intervalo más corto de administración del antiH2.<sup>68</sup> Sin embargo, es necesario llevar a cabo un buen diagnóstico ya que diversas etiologías producen vómito y no todas responden al tratamiento con antiH2, como los linfomas gastrointestinales<sup>69</sup> o cuerpos extraños.<sup>59</sup> La cimetidina se ha utilizado sin éxito para lograr mejores imágenes del estómago de perros sometidos a sintigrafía.<sup>70</sup> En gatos se usa cimetidina para el tratamiento paliativo de mastocitomas.<sup>71,72</sup> La cimetidina también se utiliza en casos de intoxicación por acetaminofeno en animales,<sup>1</sup> ya que disminuye la formación de metabolitos hepatotóxicos.

Se ha utilizado cimetidina en perros con deficiencia exocrina pancreática (esteatorrea, mala digestión y pérdida de peso). Al aplicarla se eleva el pH del estómago y se evita la destrucción del extracto pancreático exógeno, administrado conjuntamente con el alimento. Los pacientes así tratados recuperan peso rápidamente y se evita la esteatorrea.<sup>48,73</sup> Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la inhibición farmacológica de la producción de ácido gástrico más el extracto pancreático exógeno no mejoran la digestión de lípidos.<sup>74</sup>

En caballos se ha estimado que la cimetidina y la ranitidina son eficaces para reducir la secreción de HCl y han demostrado su utilidad clínica en el tratamiento de úlceras gástricas en esta especie.<sup>49,75,76,77</sup> Sin embargo, la magnitud del mejoramiento y la duración del tratamiento varían de acuerdo a la región del estómago donde se localiza la lesión.<sup>75</sup> Contrario a lo anterior, se ha informado que la ranitidina no fue significativamente más eficaz que el jarabe de maíz para acelerar la curación de úlceras gástricas inducidas con flunixinina meglumina<sup>78</sup> o por electrocauterio transendoscópico.<sup>79</sup> Aun con la administración de ranitidina y sucralfato,\*\* sólo hubo protección parcial contra la ulceración inducida por fenilbutazona.<sup>80</sup>

Al evaluar el efecto de la famotidina (0.5, 1 y 2 mg/kg) y la ranitidina (4.4 y 6.6 mg/kg) sobre el pH gástrico en caballos, no se observaron diferencias significativas para cada una de las dosis de los dos antiH2. Sin embargo, a las 6 horas posadministración, la ranitidina incrementó el pH por arriba de 6 y lo hizo durante más tiempo (166 ± 106 minutos) en comparación con la famotidina (98 ± 110 minutos).<sup>81</sup>

La cimetidina es capaz de bloquear la activación de algunas células reguladoras de crecimiento tumoral que

\* Medicamento inhibidor de la secreción ácida del estómago no relacionado con los antiH2.

\*\* Medicamento protector de la mucosa gástrica no relacionado con los antiH2.

tienen receptores H2 y capacidad de respuesta a la histamina, esto último explica el efecto benéfico de este fármaco en la regresión de ciertos tumores humanos (por ejemplo, melanomas malignos).<sup>82</sup> También en caballos se ha usado la cimetidina para el control de la melanosomatosis multifocal progresiva. Existen informes exitosos donde se utilizó a razón de 2.5 mg/kg PO cada 8 horas durante 2 a 12 meses. Se observó disminución en el número y en el tamaño de los melanomas desde 50% hasta el 90%.<sup>83,84</sup> Sin embargo, también hay estudios en los que no se ha observado una respuesta positiva,<sup>85,86</sup> o bien se describe sólo como moderada.<sup>87</sup> Se ha llegado a recomendar su uso únicamente en caballos jóvenes con tumores de reciente desarrollo o rápido crecimiento, mas no en caballos viejos con melanomas crónicos.<sup>86</sup>

Otro uso de la cimetidina es como profiláctico para minimizar la presentación de úlceras gástricas en potros hospitalizados.<sup>88</sup>

La cimetidina, ranitidina y famotidina han probado tener un efecto benéfico en el tratamiento de úlceras abomasales en bovinos. Al evaluar el efecto de la ranitidina (6.6 mg/kg IM) sobre el pH del fluido abomasal, se observó que de los 30 a 120 minutos posadministración se logra el efecto máximo y que son necesarias administraciones frecuentes para lograr un incremento sustancial del pH abomasal.<sup>89</sup>

La histamina produce respuestas de contracción y relajación de los músculos lisos muscular y longitudinal del rumen, retículo<sup>90</sup> y abomaso<sup>91</sup> del bovino. Dichas respuestas están moduladas por receptores H1 y H2 ya que fueron antagonizadas, de manera selectiva y competitiva, por la mepiramina (para rumen y retículo) y la pirilamina (para abomaso) en el caso de la contracción, y por la metiamida (para rumen y retículo) y la cimetidina (para abomaso) en el caso de la relajación.<sup>90,91</sup> Esto sugiere que los antagonistas H2 pueden tener cierto valor terapéutico en casos de anafilaxia y ciertas alteraciones digestivas en los rumiantes.<sup>90</sup> Sin embargo, Eyre y Burka<sup>92</sup> postularon que la activación de los receptores H2 puede ser benéfica en la modulación de reacciones de hipersensibilidad en bovinos y ovinos. Por lo tanto, el bloqueo de receptores H2 puede incrementar la acción depresora de la anafilaxia.<sup>93</sup> Sin embargo, recientemente se descubrieron receptores H1 y H2 en linfocitos periféricos bovinos. Se observó que la histamina suprime la mitogénesis de estas células y dicho efecto es parcialmente reducido por la cimetidina, mas no por la difenhidramina, lo que sugiere que dicha acción está mediada por receptores H2.<sup>94</sup> Esto último debe considerarse ya que podría mantenerse la mitogénesis de esas células de defensa mediante el uso de antiH2, sobre todo en situaciones en las que se requiera una actividad inmune íntegra.

La cimetidina y la ranitidina inhiben la formación de edema en corazón de cerdo, inducido por la administración de histamina, lo que sugiere que este efecto está

mediado por receptores H2.<sup>95</sup> Sin embargo, la ranitidina no inhibió la colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*,<sup>96</sup> microorganismo asociado a úlceras gástricas. Por tal motivo, aunque el mecanismo benéfico de los antiH2 para lograr mejoría sobre úlceras gástricas es mediante la elevación del pH gástrico, este efecto no es relevante para dicho microorganismo.

## Dosis

Algunas dosis se señalan en el Cuadro 6, pero aún no se tienen dosis de todos los antiH2 para todas las especies y en todas las indicaciones, de tal suerte que el veterinario tendrá que partir de dosis establecidas para su uso en humanos o en perros.

## Inhibidores de la liberación de histamina

Los agentes representativos de este grupo farmacológico son el cromoglicato sódico, el ketotifeno y el nemocodril. Es poco lo que se ha escrito sobre estos fármacos en medicina veterinaria y algunas de las referencias que existen son en bovinos y en caballos. En los primeros, el cromoglicato sódico fue parcialmente eficaz para inhibir la reacción de Schultz-Dale en la vena pulmonar de bovinos y completamente ineficaz para protegerlos en casos de anafilaxia sistémica aguda.<sup>17</sup> Mientras que en caballos, el cromoglicato sódico fue eficaz en el tratamiento de la enfermedad de vías aéreas reducidas (*small airway disease*) en caballos jóvenes de carreras;<sup>97</sup> sin embargo, fue ineficaz para mejorar los signos del síndrome idiopático de sacudida de cabeza (*idiopathic headshaker syndrome*).<sup>40</sup>

## Conclusiones

Los antihistamínicos son medicamentos de gran utilidad para reducir el "malestar" que inducen diversas enfermedades en el hombre. En veterinaria, el concepto de bienestar animal es aún materia de investigación y es todavía subjetivo determinar el malestar de un animal; por lo tanto, es difícil cuantificar el valor de los antihistamínicos. Sin embargo, es evidente que estos fármacos están logrando una ubicación más clara en la medicina veterinaria en relación directa en lo que se logra un entendimiento más profundo de las enfermedades. El sólo hecho de que mejoren la tasa de recuperación en enfermedades respiratorias<sup>22,23</sup> los hace una opción atractiva para una de las enfermedades de mayor impacto económico en veterinaria. Empero, antes de iniciar su uso con entusiasmo, se requiere completar sus datos farmacocinéticos, de dosificación y residualidad, a fin de dar uso racional a estos medicamentos tan ajenos al médico, pero tan cotidianamente utilizados.

## Referencias

1. Adams HR. Histamine, serotonin, and their antagonists. In: Adams HR, editor. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7th ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 1995:401-411.
2. Allen DG, Pringle JK, Smith DA, Conlon PD, Burgmann PM. *Handbook of veterinary drugs*. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1993.
3. Sumano H, Ocampo L. *Farmacología veterinaria*. 2a ed. México (DF): McGraw-Hill-Interamericana, 1997.
4. Hill, SJ. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. *Pharmacol Rev* 1990;42:45-83.
5. Babe KS, Serafin WE. Histamina, bradicinina y sus antagonistas. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman - Gilman A, editores. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol. 1. 9a ed. México (DF): McGraw-Hill-Interamericana, 1996:621-641.
6. Elmes PJ, Eyre P. Vascular reactivity of the bovine foot to neurohormones, antigens, and chemical mediators of anaphylaxis. *Am J Vet Res* 1977;38:107-112.
7. Eghianruwa KI, Eyre P. The vascular responses of the isolated perfused bovine external ear to exogenous histamine and 5-HT (serotonin). *Vet Res Comm* 1992;16:345-354.
8. Adams HR. Adrenergic agonist and antagonist. In: Adams HR, editor. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7th ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 1995:87-113.
9. Keepers GA, Casey DE. Clinical management of acute neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Curr Psychiatr Ther* 1986;23:139-157.
10. Barragry TB. *Veterinary drug therapy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
11. Rawson GW. Allergy and antihistamine therapy in veterinary practice. *J Am Vet Med Assoc* 1949;114:239-241.
12. Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. 2nd ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 1995.
13. Miller WH, Scott DW. Medical management of chronic pruritus. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1994;16:449-462.
14. Brewer BD, Hines MT, Stewart JT. Fluphenazine induced Parkinson-like syndrome in a horse. *Equine Vet J* 1990;22:136-137.
15. Almeida RG, Massoco CO, Spinosa HS, Bernardi MM. Perinatal astemizole exposure in the rat throughout gestation: long-term behavioral and anatomic effects associated with reproduction. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1996;114:123-127.
16. Yousif WH. Effect of diphenhydramine and promethazine on PMSG-induced ovulation in immature rats. *Iraqi J Vet Sci* 1993;6:88-91.
17. Black L, Burka JF. Hypersensitivity in cattle. Part III. The mediators of anaphylaxis. *Vet Bull* 1979;49:303-308.
18. Holroyde MC, Eyre P. Immunologic release of histamine from bovine polymorphonuclear leukocytes. *Am J Vet Res* 1975;36:1801-1802.
19. Richards IM, Griffin RL, Oostveen JA, Elfring G, Conder GA. Role of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in *Ascaris* antigen-induced bronchoconstriction in sensitized dogs. *J Pharmacol Exp Therap* 1988;245:735-741.
20. Lewis AJ, Eyre P. Some cardiorespiratory effects of histamine, 5-hydroxytryptamine, and compound 48/80 in the calf. *Can J Physiol Pharmacol* 1971;50:545-553.
21. Chand N, Eyre P, De Roth L. Pharmacological study of bovine airways. Evidence for excitatory and inhibitory effects of histamine. *Can J Comp Med* 1979;43:384-391.
22. Heckert HP, Hofmann W. Clinical indications of an auxiliary effect of antihistamines (parenteral benadryl) in the treatment of RSV infections of cattle. *Berl Muench Tierärztl Wochenschr* 1993;106:230-235.
23. Upatoom N, Srihakim S, Udomying C, Chaosirikul C. Atypical interstitial pneumonia in buffaloes in Mukdahan. *Kaen-Kaset Khon-Kaen Agric J* 1992;20:262-270.
24. Berg JN, Maas JP, Paterson JA, Krause GF, Davis LE. Efficacy of ethylenediamine dihydriodide as an agent to prevent experimentally induced bovine foot rot. *Am J Vet Res* 1984;45:1073-1078.
25. Sumano H, Hoyos ML, Lizárraga I. Tratamiento de la laminitis en el equino. *Med Vet (Barcelona)* 1997;14:1-9.
26. Stashak TS. Lameness. Laminitis. In: Adams OR, editor. *Adam's lameness in horses*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987;486-498.
27. Anderson RK, Carpenter JL. Severe pruritus associated with lymphoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1995;207:455-456.
28. Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *J Small Anim Pract* 1995;36:389-394.
29. Okada K, Kazaki H, Togo K, Tomizawa N, Hara S, Kaneda Y. Effect of Chinese medicines (Kampo) on antihistamine reactivity and mast-cell degranulation in dogs. *J Jpn Vet Med Assoc* 1995;48:673-676.
30. Paradis M, Lemay S, Scott DW. The efficacy of clemastine (Tavist), a fatty acid-containing product (Derm Caps), and the combination of both products in the management of canine pruritus. *Vet Dermatol* 1991;2:17-20.
31. Miller WH, Scott DW, Wellington JR. A clinical trial on the efficacy of clemastine in the management of allergic pruritus in dogs. *Can Vet J* 1993;34:25-27.
32. Scott DW, Miller WH, Cayatte SM, Decker GA. Failure of terfenadine as an antipruritic agent in atopic dogs. Results of a doubled-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J* 1994;35:286-288.
33. Scott DW, Bruger RG. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of canine pruritus. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988;24:424-428.
34. Paradis M, Scott DW, Giroux D. Further investigations on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of canine pruritus. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991;27:44-48.
35. Miller WH, Scott DW. Efficacy of chlorpheniramine maleate for the management of pruritus in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:67-70.
36. Scott DW, Miller WH. The combination of antihistamine (chlorpheniramine) and an omega-3/omega-6 fatty acid-containing product for the management of pruritic cats: results of an open clinical trial. *NZ Vet J* 1995;43:29-31.
37. Arditti J, David JM, Jean P, Jouglard J. Accidents provoqués par la chenille processionnaire du pin en Provence. *Toxicol Clin Exp* 1988;8:247-251.
38. Funfstuck V, Hertel W, Schulze H. Simuliosis - Dermatose durch Kriebelmuecken. Eine vergessene Epizootie. *Dermatol Mntschft* 1989;175:499-503.
39. Rawlings CA, Tackett RL. Postadulthood pulmonary hypertension of canine heartworm disease: successful treatment with oxygen and failure of antihistamines. *Am J Vet Res* 1990;1:1565-1569.
40. Mair TS, Howarth S, Lane JG. Evaluation of some prophylactic therapies for the idiopathic headshaker syndrome. *Equine Vet J* 1992;24(Suppl. 11):10-12.
41. Murray JM. Disorders of the stomach. In: Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. 2nd ed. St. Louis (MO): Mosby, 1996.
42. Sangiah S, McAllister CC, Amouzadeh HR. Effects of cimetidine and ranitidine on basal gastric pH, free and

- total acid contents in horses. *Res Vet Sci* 1988;45:291-295.
43. Brunton LL. Fármacos para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de úlceras pépticas. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol 2. 9a ed. México (DF): McGraw-Hill-Interamericana, 1996:965-980.
  44. Carlson HE, Ippoliti AF. Cimetidine, an H<sub>2</sub>-antihistamine, stimulates prolactin secretion in man. *Clin Endocrinol Metab* 1977;45:367-370.
  45. McKellar QA, Mostafa M, Eckersall PD. Effect of *Ostertagia ostertagi* secretions and various putative secretagogues and inhibitors on aminopyrine accumulation in dispersed bovine abomasal gland cells. *Res Vet Sci* 1990;49:323-326.
  46. Campbell-Thompson M. Secretagogue-induced [14C] aminopyrine uptake in isolated equine parietal cells. *Am J Vet Res* 1994;55:132-137.
  47. Boothe DM, Jenkins W. Drugs affecting gastrointestinal function. In: Adams HR, editor. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7th ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 1995:1005-1027.
  48. Jenkins WI. Drugs affecting gastrointestinal functions. In: Boothe DM, editor. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 6th ed. 1988:657-671.
  49. Smyth GB, Duran S, Ravis W, Clark CR. Pharmacokinetic studies of cimetidine hydrochloride in adult horses. *Equine Vet J* 1990;22:48-50.
  50. Holland PS, Ruoff WW, Brumbaugh GW, Brown SA. Plasma pharmacokinetics of ranitidine HCl in adult horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1997;20:145-52.
  51. Shapiro BH, Hirst SA, Babalola GO, Bitar MS. Prospective study on the sexual development of male and female rats perinatally exposed to maternally administered cimetidine. *Toxicol Lett* 1988;44:315-329.
  52. Shapiro BH, Bitar MS. Developmental levels and androgen responsiveness of hepatic mono-oxygenases of male rats perinatally exposed to maternally administered cimetidine. *Toxicol Lett* 1991;55:85-98.
  53. Watts RW, Hetzel DJ, Bochner F, Hallpike JF, Hann CS, Pugh DM, *et al.* Lack of interaction between ranitidine and phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:499-500.
  54. Diekmann HW, Schneiderreit M, Overbosch D. Inhibitory effects of cimetidine, ketoconazole and miconazole on the metabolism of praziquantel. *Acta-Leidensia* 1989;57:217-228.
  55. Johnson LM, Lankford SM, Bai SA. The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of the enantiomers of verapamil in the dog during multiple oral dosing. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:117-123.
  56. Maskasame C, Lankford S, Bai SA. Effects of chronic oral diltiazem and cimetidine dosing on the pharmacokinetics and negative dromotropic action of intravenous and oral diltiazem in the dog. *Biopharm Drug Dispos* 1992;13:521-537.
  57. Roder JD, Akkaya R, Amouzadeh HR, Sangiah S, Burrows G, Qualls CW Jr. Effects of hepatic P-450 enzyme inhibitors and inducers on the duration of xylazine + ketamine anesthesia in broiler chickens and mice. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:116-118.
  58. Qualls CW Jr. Effects of some hepatic microsomal enzyme inducers and inhibitors on xylazine-ketamine anesthesia. *Vet Hum Toxicol* 1989;31:532-534.
  59. Widdowson MA. Coprophagic complications. *Vet Rec* 1994;134:396.
  60. Rice L, Frongillo MK, Randolph JF. Trichinosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:480-482.
  61. Leib MS. Endoscopy case of the month: chronic intermittent vomiting in dog. *Vet Med* 1992;87:408-410.
  62. Codner EC, Leib MS. Endoscopy case of the month: chronic vomiting with acute hematemesis in a dog. *Vet Med* 1992;87:1074,1076-1078.
  63. Boydell P. Drug combination [corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs] side effects. *Vet Rec* 1992;130:307.
  64. Jenkins CC, De Novo RC, Patton CS, Bright RM, Rohrbach BW. Comparison of effects of cimetidine and omeprazole on mechanically created gastric ulceration and on aspirin-induced gastritis in dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:658-661.
  65. Dye TL. Naproxen toxicosis in a puppy. *Vet Hum Toxicol* 1997;39:157-158.
  66. Twedt DC. Endoscopy case of the month: regurgitation in a puppy. *Vet Med* 1993;88:830-835.
  67. Willard MD, Delles EK. Endoscopy case of the month: chronic regurgitation in a dog. *Vet Med* 1993;88:406-410.
  68. Kay ND, Kruth SA, Twedt DC. Miscellaneous endocrine disorders. In: Morgan RV, editor. *Handbook of small animal practice*. New York: Churchill Livingstone, 1988:551-559.
  69. Grootersm AM, Sherding RG, Johnson SE. Endoscopy case of the month: chronic vomiting and weight loss in a dog. *Vet Med* 1994;89:196-199.
  70. Berardi C, Twardock AR, Wheaton LG, Schaeffer DJ. Nuclear imaging of the stomach of healthy dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:1081-1088.
  71. Peaston AE, Griffey SM. Visceral mast cell tumour with eosinophilia and eosinophilic peritoneal and pleural effusions in a cat. *Austr Vet J* 1994;71:215-217.
  72. Crawford MA. Challenging cases in internal medicine: what's your diagnosis? *Vet Med* 1989;84:1126-1143.
  73. Williams DA. Exocrine pancreatic disease. In: Ettinger SJ, editor. *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of dog and cat*. Vol 2. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1989;1528-1554.
  74. Wills JM. The exocrine pancreas. In: Williams DA, Kell NC, editors. *Manual of companion animal nutrition and feeding*. Cheltenham (UK): British Small Animal Veterinary Association, 1996:161-166.
  75. Furr MO, Murray MJ. Treatment of gastric ulcers in horses with histamine type 2 receptor antagonists. *Equine Vet J* 1989;(Suppl. 7):77-79.
  76. Murray MJ, Eichorn ES. Effects of intermittent feed deprivation, intermittent feed deprivation with ranitidine administration, and stall confinement with *ad libitum* access to hay on gastric ulceration in horses. *Am J Vet Res* 1996;57:1599-1603.
  77. Murray MJ, Schusser GF. Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling pH electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. *Equine Vet J* 1993;25:417-421.
  78. MacAllister CG, Sangiah S. Effect of ranitidine on healing of experimentally induced gastric ulcers in ponies. *Am J Vet Res* 1993;54:1103-1107.
  79. MacAllister CG, Lowrey F, Stebbins M, Newman MS, Young B. Transendoscopic electrocautery-induced gastric ulcers as a model for gastric healing studies in ponies. *Equine Vet J* 1994;26:100-103.
  80. Geor RJ, Petrie L, Papich MG, Rousseaux C. The protective effects of sucralfate and ranitidine in foals experimentally intoxicated with phenylbutazone. *Can J Vet Res* 1989;53:231-238.
  81. Murray MJ, Grodinsky C. The effects of famotidine, ranitidine and magnesium hydroxide/aluminum hydroxide on gastric fluid pH in adult horses. *Equine Vet J* 1992;(Suppl. 1):52-55.

82. Daniel SL, Ogilvie GK, Felsburg PJ. Modulation of canine lymphocyte blastogenesis via histamine. *Vet Immunol Immunopathol* 1990;24:69-77.
83. Goetz-TE, Long MT. Treatment of melanomas in horses. *Comp Cont Edu Pract Vet* 1993;15:608-610.
84. Goetz TE, Ogilvie GK, Keegan KG, Johnson PJ. Cimetidine for treatment of melanomas in three horses. *J Am Vet Med Assoc* 1990;196:449-452.
85. Warnick LD, Graham ME, Valentine BA. Evaluation of cimetidine treatment for melanomas in seven horses. *Equine Pract* 1995;17:16-22.
86. Bowers JR, Huntington PJ, Slocombe RF. Efficacy of cimetidine for therapy of skin tumours of horses - 10 cases. *Austr Equine Vet* 1994;12:30-32.
87. Hare JE, Staempfli HR. Cimetidine for the treatment of melanomas in horses: efficacy determined by client questionnaire. *Equine Pract* 1994;16:18-21.
88. Godber LM, Derksen FJ, Williams JF, Mahmoud B. Ivermectin toxicosis in a neonatal foal. *Austr Vet J* 1995;72:191-192.
89. Wallace LLM, Reecy J, Williams JE. The effect of ranitidine hydrochloride on abomasal fluid pH in young steers. *Agric Pract* 1994;15:34,36-38.
90. Ohga A, Taneike T. H1- and H2- receptors in the smooth muscle of the ruminant stomach. *J Pharmacol* 1978;62:333-337.
91. Yoon BC, Han HJ, Han BK. Effects of histamine on the ruminal smooth muscle motility of cattle. *Korean J Vet Res* 1994;34:471-478.
92. Eyre P, Burka JF. Hypersensitivity in cattle and sheep. A pharmacological review. *J Vet Pharmacol Ther* 1978;1:97-109.
93. Eyre P, Wells PW. Histamine H<sub>2</sub>-receptors modulate systemic anaphylaxis: a dual cardiovascular action of histamine in calves. *Br J Pharmacol* 1973;49:364-367.
94. Inokuma H, Kerlin RL, Kemp DH, Willadsen P. Histamine receptors on bovine peripheral blood lymphocytes. *J Vet Med Sci* 1994;56:45-49.
95. Kounenis G. H<sub>2</sub>-receptor antagonists cimetidine and ranitidine inhibit histamine-induced oedema formation in isolated Guinea pig heart. *Acta Vet Scand* 1991 (Suppl. 87):204-206.
96. Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994;62:3604-3607.
97. Hare JE, Viel L, O'Byrne PM, Conlon PD. Effect of sodium cromoglycate on light racehorses with elevated metachromatic cell numbers on bronchoalveolar lavage and reduced exercise tolerance. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17:237-244.