

Determinación del índice terapéutico de la cinaricina, la difenhidramina y el ketotifeno

Por los Dres.:

ROBERTO L. ROJAS MARTÍNEZ*, OSCAR YODU FERRAL**, NANCY YODU FERRAL***

y JULIO AGUIRRE FERNÁNDEZ****

Rojas Martínez, R. L. y otros. *Determinación del Índice terapéutico de la cinaricina, la difenhidramina y el ketotifeno*. Rev Cub Med 21: 3, 1982.

Se calculó el índice terapéutico (IT) de la cinaricina (Cin.), la difenhidramina (Dif.) y el ketotifeno (Ket). La curva de letalidad se determinó en ratones y la de efectividad en cobayos sometidos a un aerosol de histamina. Los resultados se procesaron por el método de Litchfield y Wilcoxon (1949). El IT calculado según la fórmula $DL\ 1/DE\ 99$ fue de 0,44, 1,77 y 30,2, respectivamente para la Cin., la Dif. y el Ket. Se concluyó que el Ket. fue el antihistamínico más efectivo, con un gran margen de seguridad con respecto a las dosis letales. La Dif. ocupó una posición intermedia, en tanto que el margen de seguridad de la Cin. fue nulo, ya que se superpusieron las dosis tóxicas mínimas con las dosis efectivas máximas.

INTRODUCCION

Los antihistamínicos H_1 son drogas que actúan como antagonistas competitivos al ocupar los receptores correspondientes en las células efectoras sin capacidad para inducir por sí mismos una respuesta farmacológica.

Desde la obtención de los primeros antihistamínicos hasta la fecha, ha surgido un amplísimo grupo de medicamentos que posee esta actividad. La mayoría de ellos ofrece poca o ninguna ventaja con respecto a los primeros compuestos sintetizados y, en muchas ocasiones, resulta difícil para el médico seleccionar el más adecuado al indicar un tratamiento.¹

La difenhidramina, perteneciente al grupo de las etanolaminas, es considerada un potente y efectivo antagonista H_1 , aunque también posee marcada actividad antimuscarínica.¹

La acción anti- H_1 de la cinaricina (derivado de la piperacina) se informó desde hace ya unos 20 años² y como tal se le ha utilizado en el tratamiento de trastornos alérgicos en el ser humano.³ Posteriormente, se encontró que posee una acción antagonista del calcio en diversas preparaciones

* Especialista de I grado en farmacología. Asistente de farmacología. Facultad No. 2 del ISCM-H.

** Residente de farmacología. Instructor de farmacología. Facultad No. 2 del ISCM-H.

*** Residente de farmacología. Instructor de farmacología del ISCM-H.

**** Candidato a Dr. en Ciencias. Asistente de farmacología. Subdirector de Investigaciones y Educación Posgraduada del ICBP "Victoria de Girón".

aisladas.⁴ En la actualidad, se emplea principalmente en el tratamiento del déficit de la irrigación arterial a nivel de las extremidades y del sistema nervioso central.¹⁷ Más recientemente se han informado buenos resultados en el tratamiento del asma bronquial.⁷

El ketotifeno (también derivado piperacínico) es una droga de reciente introducción en la terapéutica a la cual se le ha señalado un potente efecto antihistamínico H_1 y una acción inhibitoria de la liberación de histamina semejante a la del cromoglicato disódico, con la ventaja sobre éste de ser activo por vía oral.⁸

El objetivo de este trabajo ha sido determinar el índice terapéutico de estos tres antihistamínicos H_1 mediante técnicas de medicina experimental, con el fin de conocer la efectividad y el margen de seguridad que ofrecen los mismos.¹⁰

MATERIALES Y METODOS

1. *Determinación de las dosis letales (DL)*

Se utilizaron ratones machos blancos (de 19 a 21 g de peso) en un número de 10 por cada dosis, mantenidos sin ingerir alimentos durante las seis horas previas a la administración intraperitoneal del producto. Se empleó agua *ad libitum*. Se observó la mortalidad durante una semana. Los resultados se procesaron según el método de Litchfield y Wilcoxon.¹¹

2. *Determinación de las dosis efectivas antihistaminicas (DE)*

Se utilizaron cobayos machos de 320 a 400 g de peso, los cuales se colocaron por parejas en una cámara de 8 l de capacidad preparada de modo, que al introducir el aerosol de fosfato de histamina al 1% por la parte superior, éste se repartiera uniformemente en dicho volumen. Se utilizó un equipo de aerosol Wright Nebulizer (velocidad de flujo de aire: 100 litros por hora; tamaño de las partículas: menores de 8 micrometros según especificaciones del fabricante; volumen líquido de salida: 0,14 ml/min.).

Se consideró protegido por la dosis empleada del antihistamínico al animal que sobrevivía a 8 minutos de aerosol en las condiciones descritas (N = 10 para cada dosis utilizada). Se procedió de modo que la exposición al aerosol se produjera a las dos horas de haber inyectado intraperitonealmente la cínaricina o el ketotifeno, o a la hora en el caso de la difenhidramina.

Los resultados se procesaron por el método de Litchfield y Wilcoxon.¹¹

3. *Cálculo del Índice terapéutico (IT)*

Se calculó según las relaciones DI_{50}/DE_{50} y DI_{1}/DE_{99} .¹⁰

4. Drogas

El fosfato ácido de histamina (BDH) se utilizó disuelto al 1% en una solución salina fisiológica. La cinaricina fue gentilmente suministrada por Janssen Pharmaceutica (Beerse, Bélgica) y el ketotifeno por Sandoz Ltd. (Basilea, Suiza). La difenhidramina se utilizó en forma de clorhidrato (BDH). Las dosis en mg de los antihistamínicos se refieren siempre a la base.

RESULTADOS

Los gráficos 1, 2 y 3 muestran, respectivamente, los resultados obtenidos con la cinaricina (Cin.), la difenhidramina (Dif.) y el ketotifeno (Ket.).

En cada gráfico se muestran los valores calculados (mg de base por kg) de la letalidad y la efectividad al 1, al 50 y al 99% del efecto. Cabe señalar que los valores encontrados experimentalmente en el presente trabajo, son similares a los informados por otros autores para la DL 50 y DE 50 de la Dif,¹ la DE 50 de la Cin.^{2,3} y la DE 50 del Ket.,¹⁴ a pesar de que en algunos de estos informes los mismos se determinaron mediante otros procedimientos y en condiciones experimentales diferentes. Los demás valores aquí presentados no los hemos encontrado en la literatura científica.

El análisis del paralelismo de las curvas rectificadas mediante el método de Litchfield y Wilcoxon¹¹ demostró que todas fueron paralelas entre sí ($p = 0,05$), excepto en el caso de la curva que indica las dosis efectivas de la Cin. frente al aerosol de histamina (gráfico 1), cuya pendiente fue significativamente menor con respecto a todas las demás.

El cuadro muestra los resultados del cálculo del IT, al procederse tal como se describió en la parte correspondiente a materiales y métodos.

Gráfico 1

RESULTADOS OBTENIDOS CON LA CINARICINA

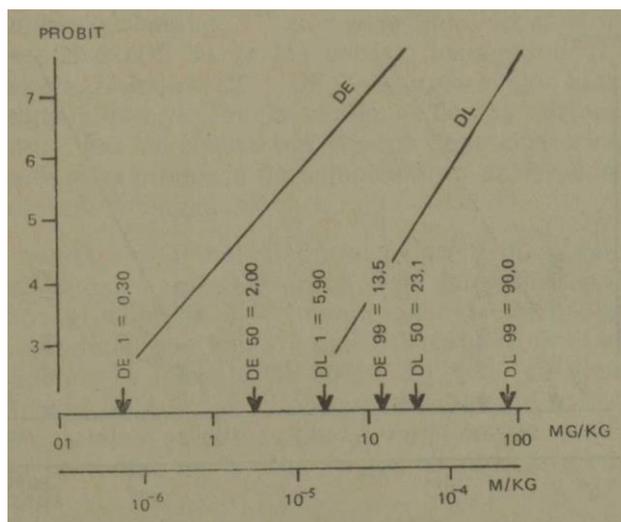


Gráfico 2
 RESULTADOS OBTENIDOS CON LA DIFENHIDRAMINA

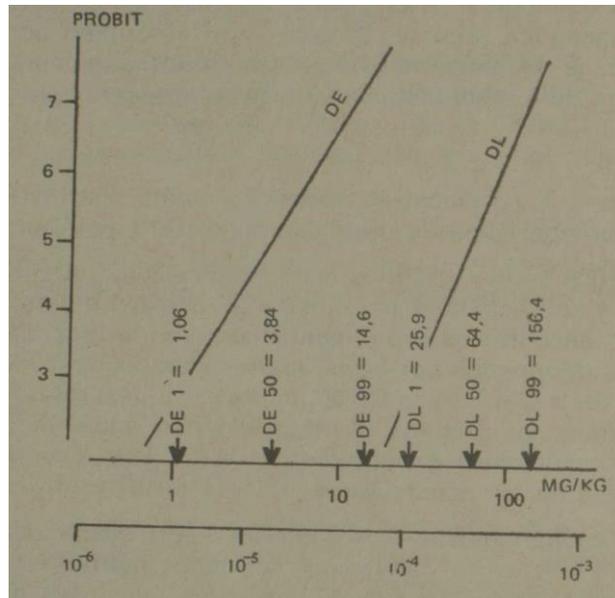
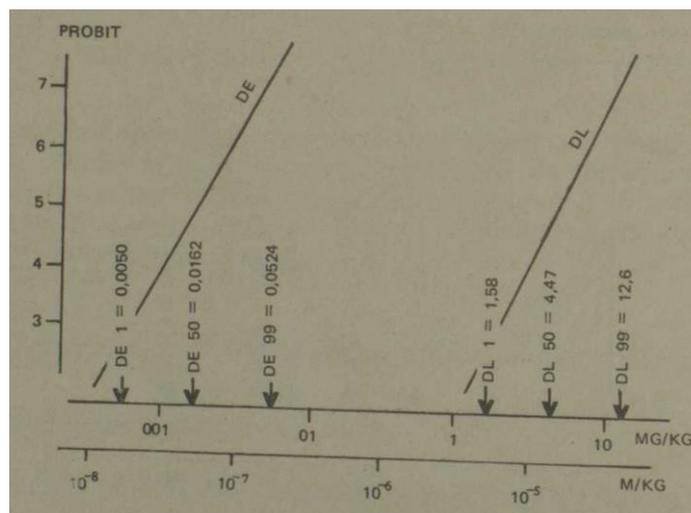


Gráfico 3
 RESULTADOS OBTENIDOS CON EL KETOTIFENO



CUADRO
CALCULO DEL INDICE TERAPEUTICO

	DL 50 DE 50	DL 1 DE-99
Cinaricina	11,6	0,44
Difenhidramina	168	1,77
Ketotifeno	275,9	30,2

DISCUSION

La comparación de potencia entre las drogas en términos absolutos de dosis carece de sentido. Lo importante no es que una droga produzca un efecto determinado a mayor o menor dosis, sino la relación que existe para dicha droga entre las dosis efectivas terapéuticas y las dosis que producen efectos indeseados o tóxicos, incluida la mortalidad.¹⁰

La comparación de curvas dosis-respuesta de efectos deseados e indeseados tiene mucho mayor significado que la comparación de dosis únicas, que no permiten estadísticamente conocer el nivel de porcentaje de efecto en el que se trabaja.¹⁰ Lógicamente, la administración de drogas a seres humanos no permite recorrer un amplio rango de dosis, desde las no efectivas hasta las tóxicas y mucho menos las letales. Esta dificultad es obvia, al utilizar animales de experimentación, con los cuales se puede definir una mejor caracterización farmacológica de la droga en cuestión. Claro que la extrapolación de resultados entre especies diferentes plantea problemas particulares que deben tenerse en cuenta."

La relación entre dosis tóxicas y dosis terapéuticas puede expresarse mediante el índice terapéutico."'" Con este objetivo generalmente se utilizan los valores DI 50/DE 50 de las curvas dosis-respuesta, sin embargo, se ha señalado que el índice DL 1/DE 99 expresa mejor el margen de seguridad del medicamento, ya que la variación de las respuestas biológicas puede determinar que las curvas (de efectos deseados e indeseados) difieran en pendiente y se produzca un solapamiento de las dosis tóxicas míni- más y dosis efectivas máximas."'"

El cuadro muestra el IT calculado en el presente trabajo mediante las dos formas señaladas para cada droga y se puede observar cómo, en el caso de la Cin., el valor de 0,44 (menor que 1) indica una superposición de este tipo, fenómeno que hubiera pasado inadvertido si se hubiera analizado el IT mediante la fórmula DL 50/DE 50. Esto se debe, como ya fue señalado, al hecho de que las curvas de efectividad y de letalidad de la Cin. no fueron paralelas, ya que se observó una mayor variabilidad biológica para el efecto protector de la Cin. frente al aerosol de histamina en la nuestra utilizada.

Como conclusión de este trabajo se pueden plantear que, en nuestras condiciones experimentales, el ketotifeno mostró ser el antihistamínico más efectivo, con un gran margen de seguridad con respecto a las dosis letales. La difenhidramina y la cinaricina tuvieron un valor aproximadamente similar de IT al nivel del 50% del efecto, algo favorable para la primera; sin embargo, el margen de seguridad de la Cin. fue nulo debido a la variabilidad de su efectividad en la muestra utilizada.

No obstante lo dicho, como quiera que una misma droga generalmente produce varios efectos colaterales y tóxicos y que por tanto, puede tener diferentes IT en dependencia de los efectos que se relacionen en el modelo experimental utilizado,¹⁰ se debe señalar que los resultados mostrados no garantizan el margen de seguridad obtenido con las drogas estudiadas respecto a otros efectos colaterales y tóxicos tales como sedación, trastornos gastrointestinales, etc., frecuentes con los antihistamínicos y que no han sido considerados en este estudio. Finalmente, debemos alertar sobre la posibilidad de respuestas idiosincrásicas individuales, ya que el cálculo del margen de seguridad se fundamenta en parámetros estadísticos válidos sólo para una determinada población.

SUMMARY

Rojas Martínez, R. L. et al. *Determination of cinnarizine, diphenhydramine, and ketotifen therapeutical Index.* Rev Cub Med 21: 3, 1982.

Cinnarizine (Cinn), diphenhydramine (Diph), and ketotifen (Ket) therapeutical index (TI) was calculated. Lethality curve was determined in mices, and effectiveness curve was determined in guinea pigs submitted to aerosol with histamine. Results were processed by Litchfield and Wilcoxon method (1949). TI was calculated according to DL 1 'DE 99 formula, and it was 0,44, 1,77, and 30,2 for Cinn, Diph and Ket, respectively. It was concluded that Ket was the most effective antihistaminic drug with a great margin of safety regarding lethal dosis. Diph held an intermediate position, while margin of safety for Cinn was nule, since minimum toxic dosis and máximum effective dosis were superimposed.

RÉSUMÉ

Rojas Martínez, R. L. et al. *Détermination de l'indice thérapeutique de la cinnarizine, la diphenhydramine et le kétotiféne.* Rev Cub Med 21: 3, 1982.

Il a été calculé l'indice thérapeutique de la cinnarizine, la diphenhydramine et le kétotiféne. La courbe de létalité a été déterminée chez des souris, et l'efficacité chez des cobayes soumis a un aérosol á l'histamine. Les résultats ont été traités suivant la méthode de litchfield et Wilcoxon (1949). L'indice thérapeutique, calculé suivant la formule DL 1/DE 99. a été de 0,44; 1,77 et 30,2 respectivement, pour la cinnarizine, la diphenhydramine et le kétotiféne. Il a été conclu que le kétotiféne a été l'antihistaminique le plus efficace avec une large marge de sécurité par rapport aux doses létales. La diphenhydramine a occupé une position intermédiaire, tandis que la marge de sécurité de la cinnarizine a été nulle, car il y a eu une superposition entre les doses toxiques minimums et les doses efficaces maximums.

PE3KME

Рохас УарТуаес, P.JI. n ap. Onpe,nejieH00 TepaneBTn^eckoro no KazarejiH miHapH3HHa, jmc&eHEjcpaMEHa e KeTOTEcjjEEa. Rev cjb n«d 211 3, 1982.

Etur pac'íETAH TepanoBTEHeCTcaii noKa3aTejri> (TU) UEHapB3EHa (UEH.)

aŞeHHjipamHHA (HeŞ.) e KeTOTEŞeHa (KeT.). KpEBas Jiera^tHOCTB-

S ma impele .nena Ha Kpacax, a KpEBas 3ŞŞ8ktebhocte *6una* onpeiie *jiena* Ha KpoOTKax, oTípaóaTHBaBmaxCH rEctbmehobhm a3po3o;ieM. Pe 3yjiBTara *óhum* oópaCoTaHK no MeToirv **Litchfield** a **wilcoxon (1919**

Til, pacmrahKHñ no ŞopMyjio *JxJi I/2E 99 6wi* paBeH 0,44, 1,77 o

30,2, COOTB6TCTE8HHO *JSfisl* UEH, jEyp. E K6T. JeJiaeTCH 3aKOT'ieHEe qTO KeT ÓHJI

CaMHM 3tjŞ8KTEBHMM aHTETECTaME'ieCKBM cpejc TBOM, C tiojiBmEM 3Ha^eHEe

tie3onacHocTE no OTHomeHEE k jieTajiBHMM ;n;03aM. JhŞ. 3aHEMaji cpe^Hee noJioateHae, b

to BpeMS KaK 3Ha^eHEe de30- nachocTE Ueh. óHJio paBHo Hyjim, Tan Kan CBepx ero óujie

BBe^eHH MEHEMaJTLHHO TOKCE^eCKE8 JI03H C M8KCEMaJIBHHME 9uXí)OKTHBHHEE ζ10- 3aME.

BIBLIOGRAFIA

1. *Douglas, IV.* Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6ta. edición. P. 609, A. G. Gilman, L. S. Goodman y A. Gilman (editores), MacMillan Publishing, en New York, 1980.
2. *Halpern, B. N.; C. Stiffel; M. Liacopoulos-Briot y L. Conovici.* Recherches expérimentales sur un nouvel antihistaminique de synthèse, la cinnarizine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 142: 170-184, 1963.
3. *Cordone, G.* Risultati di una nuova terapia órale nelle ritinl e rinofaringiti. *Clin Pharmacol Ther.* 50: 133-141, 1969.
4. *Godfraind, TA. Kaba.* The role of calcium in the action of drugs on vascular smooth muscle. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 196 (Suppl.): 35-49, 1972.
5. *Triggle, D. J.; V. C. Swamy.* Pharmacology of agents that affect calcium. *Chest* 78 (Suppl. 1): 174-179, 1980.
6. *Cree, J.; IV. De Cock; H. Geukens; F. De Clerk; M. Beerens; H Verhaegen.* The rheological effects of cinnarizine and flunarizine in normal and pathological conditions. *Angiology* 30: 505-515, 1979.
7. *Emanuel, M. B.; J. A. Charberlain; S. Whiting. B. G. Rigden; A. H. Graven.* Cinnarizine in the treatment of chronic asthma. *Br J Clin Pharmacol* 7: 189-195. 1979.
8. *Craps, L.* Le kétotifene: données expérimentales et cliniques. *Schweiz Med Wo- chenschr* 110: 187-191, 1980.
9. *Goldstein, A.; L. Aronow; S. M. Kalman.* Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology. Harper and Row Publishers, New York, 1969.
10. *Gilman, A. G.; S. E. Mayer; K. L. Melmon.* Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. 6ta. edición. P. 28, A. G. Gilman, L. S. Goodman y A. Gilman (editores), MacMillan Publishine, New York, 1980.
11. *Litchfield, J. T.; F. Wilcoxon.* A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96: 99-113, 1949.
12. *Barnes, C. D.; L. G. Eltherington.* Drug Dosage in Laboratory Animéis. A 'landbook. University of California Press, Berkeley and Los Angeles, 1964.