



INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

Difenhidramina HCl
50 mg/ mL
Solución Inyectable

Turboffler H₁-50

Registro SAGARPA

Q-0180-134

FÓRMULA:

Cada mL contiene:

Difenhidramina Clorhidrato

equivalente a Difenhidramina..... 50 mg

Vehículo c.b.p. 1 mL

DESCRIPCIÓN.

La difenhidramina es un antagonista H₁ de la clase de las etanolaminas entre las que se incluyen la carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato (una sal de difenhidramina), doxilamina, feniltoloxamina y otros. Funcionalmente pertenece al grupo de antihistamínicos de primera generación que atraviesan la barrera hematoencefálica, actúan en los receptores H₁ localizados en las membranas postsinápticas de las neuronas histaminérgicas en el SNC (Simons 2004, Simons & Simons 2011), con especificidad relativamente baja en los receptores H₁ del SNC, y falta de reconocimiento en la bomba de eflujo de la glicoproteína P expresada sobre las superficies lumenales de las células endoteliales no fenestradas en la vasculatura del SNC, lo que facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica. Esta familia de antagonistas H₁ tienen una actividad antimuscarínica significativa y producen una sedación marcada en la mayoría de los pacientes. En general, los efectos secundarios gastrointestinales son mínimos. La difenhidramina es un antihistamínico popular debido a su seguridad después de su administración oral o parenteral. Y que es muy común su uso en los síntomas alérgicos habituales. Debido a sus propiedades anticolinérgicas, la difenhidramina es eficaz en el alivio de las náuseas, vómitos y vértigo asociado con el mareo. También se utiliza comúnmente para tratar los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Turboffler H₁-50, es un antihistamínico, antialérgico, antiprurítico y antiespasmódico. Recomendado en todas las especies para ciertas reacciones alérgicas y en combinación con algunos antagonistas fisiológicos en el shock anafiláctico, para el tratamiento de prurito, urticaria, dermatitis, eczemas, rinitis estacional, picaduras de insectos, enfisema pulmonar, intoxicaciones por organofosforados, intoxicaciones alimentarias y nefritis aguda. Para controlar el vómito y náuseas por cinetosis en el traslado de los animales. En equinos, para el tratamiento de laminitis de tipo nutricional, cólicos y azoturia paroxística. En cerdos es útil en el edema del intestino y toxemia de la preñez. En rumiantes para el tratamiento del asma bovina, laminitis aséptica, en algunos tipos de meteorismo, acetonemia, mastitis y metritis séptica por retención placentaria.

FARMACODINAMIA:

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, 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. Los receptores H₃ se localizan en el SNC, se han relacionado con el control de la liberación de histamina a nivel neuronal.


En general, los antihistamínicos son más efectivos contra la histamina administrada exógenamente que contra la liberación endógena. Además, también se puede decir que los antihistamínicos son más capaces de prevenir el inicio de acción de la histamina que revertir un efecto ya existente de la histamina. Sin embargo, los antihistamínicos no pueden prevenir la liberación de histamina (Adams 2001a). En dosis bajas, inhiben la liberación de histamina desde los mastocitos y los basófilos, en dosis altas pueden estimular la liberación de histamina (Allen 1993^a).

En circunstancias fisiológicas, el estado de los receptores H₁. Activo e inactivo están en equilibrio, la histamina tiene afinidad preferencial por el estado activo. Cuando la histamina se liga al receptor estabiliza la conformación activa, desplazando el equilibrio hacia este estado. Por el contrario los antihistamínicos H₁ tiene afinidad preferencial por la forma inactiva del receptor, estabilizando el receptor a esta conformación y desplazando el equilibrio hacia la forma de estado inactivo, evitando que la histamina se una al receptor (Bakker et al. 2002, Simons & Simons 2011).

El mecanismo de acción de la Difenhidramina es actuar como antagonista competitivo, consiste en ocupar receptores H₁ en SNC y bloquear la histamina endógena evitando que esta actué en los receptores tisulares específicos. En dosis bajas, inhiben la liberación de histamina desde los mastocitos y basófilos, en dosis altas pueden estimular la liberación de histamina.

La histamina juega un papel importante en la fisiopatología de la IgE mediada en condiciones tales como alergias y prurito, al interactuar con los receptores, los antihistamínicos H₁ se administran principalmente en patologías alérgicas por su capacidad para bloquear efectos de la histamina en las vénulas capilares del músculo liso, que da como resultado la disminución de la permeabilidad vascular. También actúan inhibiendo la estimulación de histamina de las fibras nerviosas nociceptivas tipo-C, que reducen la incidencia de los signos clínicos alérgicos.

FARMACOCINÉTICA:

	INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS
	Difenhidramina HCl 50 mg/ mL Solución Inyectable

Distribución:

Los antihistamínicos H₁ se absorben muy bien a nivel de tracto gastrointestinal sin embargo en equinos y ruminantes se recomienda aplicar por vía intramuscular, distribuyéndose ampliamente en el organismo y se les encuentra en concentraciones significativas en pulmón, riñón, cerebro, músculo y piel. Cruza fácilmente barrera hematoencefálica por lo que produce a nivel de sistema nervioso central sedación o alteración de la función cognitiva.

Metabolismo:

El metabolismo de los antihistamínicos H₁ se lleva a cabo en el hígado más específicamente en el sistema microsomal hepático aunque también puede llevarse a cabo en el riñón, las isoenzimas 1A2, 2C9 y 2C19 a nordifenhidramina (metabolito activo), dinordifenhidramina, ácido difenilmetoxiacético y metabolitos de DPHM-N-óxido (Akutsu et al., 2007). Solamente 2-10% de difenhidramina es inalterado y se excreta en la orina en diferentes especies, que refleja el extenso metabolismo de la droga (Drach et al. 1970, Albert et al. 1975, Wasfi et al. 2003). La ruta principal del metabolismo en la mayoría de las especies es a través de dos sucesivas desmetilaciones y la amina primaria resultante se oxida adicionalmente a ácido carboxílico.

En ovejas gestantes han demostrado que la Difenhidramina cruza ampliamente la barrera placentaria que afecta al feto de una manera dependiente de la dosis y que la absorción y metabolismo mediante el hígado fetal, juega un papel importante en la eliminación fetal no placentaria del fármaco.

Eliminación:

Se eliminan principalmente por la orina, en donde aparecen como metabolitos que se excretan en su mayor parte en 24 horas, pero quedan trazas en orina durante 4 a 7 días.


Los valores de vida media de eliminación después de la administración de difenhidramina IV, 1 h para perros beagle (n = 2), después de una dosis de 5 mg / kg, En caballos administrados 0.625 mg / kg IV, el T₁ / 2 fue 6.11 h, En ovejas adultas, el T₁ / 2 después de una dosis IV de 0.25-2.5 mg / kg oscila entre 34 y 68 min (Yoo et al. 1990, Kumar et al. 1997, Kumar et al. 1999b, Au-Yeung et al. 2007), entre 22 y 70 minutos en corderos (Wong et al., 2000,

TOXICIDAD:

Los efectos tóxicos que pueden presentar los animales por el uso de antihistamínicos H₁ fuera de las dosis terapéuticas o administrados por vía endovenosa son básicamente efectos en SNC que pueden variar entre sedación y excitación del paciente, podemos ver síntomas tales como somnolencia, desorientación, ataxia, midriasis. En terapias prolongadas con antihistamínicos H₁ podemos encontrar síntomas gastrointestinales como vómito, anorexia, constipación o diarrea.

No se recomienda su uso en animales con alteraciones nerviosas como epilepsia ni en perros con hiperplasia prostática ya que pueden empeorar el cuadro del paciente.

Algunos antihistamínicos son teratogénicos y no se recomienda su uso durante la gestación.

	INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS
	Difenhidramina HCl 50 mg/ mL Solución Inyectable

SOBREDOSIS:

La sobredosis puede causar, excitación o depresión (letargia hasta el coma), efectos anticolinérgicos, depresión respiratoria y muerte. Los signos de sobredosis suelen presentarse a los 30 minutos post administración.

Los signos que se presentan en animales jóvenes sobredosificados pueden experimentar alucinaciones, falta de coordinación, desorientación, irritabilidad, ansiedad, agresión, convulsiones y pirexia. así como salivación, vómito, y diarrea han sido asociados con los antihistamínicos de primera generación. Efectos anticolinérgicos incluyen resequedad en las membranas mucosas, pupilas fijas y dilatadas y arritmia y los animales pueden estar hipertensos o hipotensos. Acidosis metabólica y anormalidades electrolíticas han sido documentadas en la química sanguínea en animales sobredosificados.

LD50 DOSIS LETAL

Rata: po 114-500 mg / kg

I.P. 56 - 82 mg / kg

S.C. 362 mg / kg

IV 20-35 mg / kg

MANEJO

El diagnóstico de toxicosis por antihistamínicos está basado en la historia y signos clínicos.

Medicamentos como la penicilina G o los AINES han sido recomendados para reducir el ligando a las proteínas y mejorar la excreción.


La química sanguínea debe ser monitoreada para la hidratación, balance electrolítico, estatus ácido-base, función hepática y renal. Los animales con deficiente función hepática y renal eliminan más lento los antihistamínicos.

La atropina debe ser evitada puede potenciar el efecto anticolinérgico de los antihistamínicos.

Los animales sobredosificados con antihistamínicos usualmente mejoran dentro de 24 horas y hasta 3 días. El pronóstico depende de la severidad de los signos y es reservado para animales que presentan convulsiones o coma.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Si se combina con otros depresores del SNC, la sedación aumenta. Potencia el efecto anticoagulante de la heparina y la warfarina. Es compatible con las soluciones que se administran por vía intravenosa.

	INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS
	Difenhidramina HCl 50 mg/ mL Solución Inyectable

Sedantes y anestésicos

Se observa un aumento de la sedación con el uso concomitante con otros tranquilizantes, sedantes, narcóticos o barbitúricos (Plumb 1999, Löscher 1999a, Ungemach 1999c, Allen 1993a).

Pruebas alérgicas

Los antihistamínicos pueden interferir con los resultados de la prueba en las pruebas alérgicas cutánea antigénica (hinchazón de la piel). Por lo tanto, se recomienda en humanos suspender los antihistamínicos 4 semanas antes de la prueba (Plumb 1999, Allen 1993a).

Amitraz

Amitraz podría prolongar los efectos anticolinérgicos (secantes) de los antihistamínicos (Allen 1993a).

Adrenalina

La difenhidramina puede aumentar la efectividad de la adrenalina (Plumb 1999).

Heparina

Los antihistamínicos pueden contrarrestar parcialmente el efecto anticoagulante de la heparina (Plumb 1999).

Metoclopramida


La difenhidramina reduce los efectos secundarios extrapiramidales de la metoclopramida. En el vómito debido a la quimioterapia (por ejemplo, cisplatino), la metoclopramida puede administrarse junto con difenhidramina. Sin embargo, el efecto antiemético de la metoclopramida no mejora con la difenhidramina, pero la acción gastroprocinética puede revertirse (Smith 1986a).

Organofosforados

La difenhidramina inhibe la estimulación excesiva de los receptores nicotínicos y, por lo tanto, puede usarse contra la intoxicación por organofosforados. Esto también sugiere que difenhidramina podría prevenir la parálisis del receptor que se encuentra en el síndrome de miastenia inducido por organofosforados. En contraste, los usos terapéuticos de la atropina y los fármacos que desplazan organofosforados después de la fosforilación irreversible de la colinesterasa suelen ser ineficaces (Clemmons 1984).

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS INDESEABLES

la sedación es el efecto indeseable más común. La sedación es el resultado de la inhibición de la histamina N-metiltransferasa. También puede ser atribuida al bloqueo de otros receptores del SNC tales como serotonina, acetilcolina y receptores alpha. Efectos antimuscarínicos (similares a la atropina)

	INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS
	Difenhidramina HCl 50 mg/ mL Solución Inyectable

también son comunes, sequedad en la boca y disminución de las secreciones gastrointestinales. La excitación ha sido observada en gatos y otros animales a dosis elevadas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Los efectos antimuscarínicos (similares a la atropina) son comunes. No administrar en condiciones donde el uso de anticolinérgicos pueda estar contraindicada, tales como:

Glaucoma Angular

- Hipertrofia prostática
- obstrucción de la vejiga o piloroduodenal
- enfermedad pulmonar crónico obstructiva (COPD) con secreciones mucosales
- Hipertiroidismo
- Enfermedades cardiovasculares
- Hipertension (Plumb 1999)

Uso en: Bovinos productores de leche y carne, equinos, porcinos, caprinos y ovinos.

DOSIS EN: Bovinos productores de leche y carne, porcinos, caprinos, ovinos: 1 mL por cada 50 a 100 kg de peso corporal equivalente a 0.5-1 mg / kg de peso corporal.


Dosis equinos: 1 mL por cada 50 a 200 kg de peso, equivalente a 0.25 a 1 mg/ kg de peso corporal.

Cada 8 a 12 horas. De acuerdo al caso y criterio del Médico Veterinario,

D O S I S										
mL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kg	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500

La terapia con antihistamínicos es sólo sintomática, no afecta los factores que desencadenan la liberación de histamina, sólo se antagonizan los efectos. Por ésta razón es importante que mantengan la terapia con antihistamínicos hasta que se eliminen los agentes etiológico.

PERIODO DE RETIRO

	INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS
	Difenhidramina HCl 50 mg/ mL Solución Inyectable

La leche de las vacas tratadas con éste medicamento no deberá utilizarse durante las primeras 24 horas después de la última aplicación.

No utilizar este producto 7 días antes del sacrificio de los animales destinados para consumo humano.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intramuscular e intravenosa lenta.

ADVERTENCIAS:

No se administre en animales sensibles a los ingredientes de la fórmula.

No administrar más de 15 mL por sitio de aplicación.

No se administre en equinos destinados al consumo humano.

No utilizar en caso de intoxicaciones metabólicas.

Puede causar sequedad en mucosas

No dejar éste medicamento al alcance de los niños y animales domésticos.

Consérvese en un lugar fresco y seco a una temperatura no mayor de 25° C.

Protéjase de la luz.

PRESENTACIÓN:

Caja con frasco con 10, 20, 30, 50, 100 y 250 mL

CONSULTE AL MÉDICO VETERINARIO.

PRODUCTO DE USO EXCLUSIVO EN MEDICINA VETERINARIA.

Su venta requiere de receta médica

HECHO EN MÉXICO POR:

Instituto Agrobioquímico, S.A. de C.V.

Av. San Pablo No 79-C

Col. Santa Bárbara

C.P. 02230, Azcapotzalco,

Ciudad de México

Tel.(0155) 2626 9100 Ext. 512-522, 5382 2289

e-mail: ia_ventas@loefflervet.com.mx

www.loefflervet.com.mx