

11261

15

ESTUDIO DE VARIOS ANTIHISTAMINICOS  
SOBRE EL SUEÑO ELECTROENCEFALOGRAFICO  
DE LA RATA.

Tesis que presenta el alumno  
Héctor Uruiza Marín para  
obtener el grado de Maestro  
en Ciencias Biomédicas  
área de Farmacología.

Asesor Académico: Dr. José Antonio Rojas Ramírez

1986.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE.

TITULO	1
RESUMEN	3
INTRODUCCION	4
HISTAMINA	5
ANTIHIISTAMINICOS	31
HISTAMINA Y SUEÑO	40
ANTIHIISTAMINICOS Y SUEÑO	42
OBJETIVOS	45
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS	46
MATERIAL Y METODOS	47
RESULTADOS	52
FIGURAS	61
DISCUSION	64
BILBIOGRAFIA	91

## RESUMEN

La sedación es un efecto secundario que varía individualmente producido en el humano. Este estudio evaluó farmacológicamente los sedantes que pueden tener la clasificación (H<sub>1</sub>), clasificación (H<sub>2</sub>) y clasificación (H<sub>3</sub>) sobre el sueño electroencefalográfico de la etapa de ondas lentas electrodos o correspondiente a 9A ratas Wistar machos adultos para registrar el electroencefalograma (EEG) y el electroencefalograma (EMG) en un protocolo Bruce-VIII. Para dosis de 30 mg/kg de clorhidrato de clonidina, dosis única de 8 animales o cada dosis de 12 los coeficientes de variación (CV) de 20% y 30% para cada hora de sueño y latencia y una dosis única de 10, 15 y 30 mg/kg de PHT de 20 a 60 mg/kg de GFA y 10, 20 y 40 mg/kg de SNGR, administrados al sexo y var. Luego de 3 días de administración las ratas se sometieron a un día de habituación y a otra de registro poligrafico de 5 horas (registradas 09:30-15:30 h). De cada hora se obtuvo un perfil conductual donde se anotó el inicio la presencia de despertares o cambios. Los registros se fraccionaron en minutos y se les asignó visualmente la siguiente: sueño de ondas lentas (SOL) y sueño profundo (SP). Se determinaron los tiempos totales por minuto para cada estado de las ondas lentas (SOL) y SP, cambios de hora y fases de SNGR. A nivel conductual los datos de latencia de inicio de 30 y 60 mg/kg de GFA indujeron cambios de latencia, respectivamente, a causa de un componente entre donde se observó minutos que los datos de 20 y 40 mg/kg de PHT disminuyeron el SNGR lo que concuerda con los efectos sedantes e hipnóticos. En estas dosis se redujo la instalación de la postura de sueño. A nivel poligrafico cada tratamiento se comparó al de salubridad saliendo medio de una análisis de varianza con un criterio de significación para luego independientemente seguido por la prueba de Dunnett. Los datos altos de PHT y los dosis intermedias y alta de GFA y PHT aumentaron la vigilia y disminuyeron el sueño. La alteración del sueño se debió a una reducción del número y duración de fases de sueño secundario y la prolongación en forma discontinua de sus latencias. La modificación de estos parámetros por los dosis intermedias de GFA y PHT sugiere que estos fármacos afectan el sueño principalmente el sueño SNGR. En esta parte la PHT indujo un estado de ondas lentas y otros en el EEG y correlaciona con el EEG en una disminución del latencia de inicio de un sueño lento farmacológicamente. Efecto que duró alrededor de 3 horas con 20 mg/kg y de 4 a 5 horas con 40 mg/kg y que pudo correlacionarse a la latencia de ondas lentas. Los cambios conductuales al aumento en la vigilia por los efectos del sueño y fragmentación del ciclo vigilia-sueño se atribuyen a efectos de ondas lentas inducidos por las dosis altas de los tres medicamentos.

## INTRODUCCION

Las sustancias capaces de antagonizar las acciones de la histamina han sido de gran interés, como agentes terapéuticos y de diagnóstico y como instrumentos de investigación. Incluso, los antihistamínicos denominados H-1 poseen un margen de seguridad relativamente amplio, se consiguen sin prescripción médica, son de uso común y se les da mucha publicidad.

Uno de los efectos colaterales de los antihistamínicos que más frecuentemente se ha reportado con su uso terapéutico es la sedación. Los investigadores clínicos están de acuerdo en que estos fármacos inducen sedación, pero la frecuencia con que se reporta el efecto es variable.

El efecto de sedación de los antihistamínicos dió origen a la idea de estudiar las alteraciones que estos compuestos pudieran provocar sobre los parámetros polisográficos del sueño en animales de laboratorio, concretamente en la rata.

En los primeros intentos de elaboración de un plan de trabajo para el manuscrito de la tesis, se hizo patente la necesidad de incluir a la histamina. En relación a ésta, se hace hincapié en su posible función como neurotransmisor en el cerebro del mamífero y en su participación en los mecanismos del ciclo vigilia-sueño.

En cuanto a los antihistamínicos se mencionan algunas de sus acciones periféricas y centrales; de éstas últimas se destaca a la sedación y se hace énfasis en sus efectos sobre los mecanismos del ciclo vigilia-sueño.

## HISTAMINA

La histamina (HA) se identifica químicamente como 2(4-imidazolil)etilamina; 4-imidazoletilamina; 5-imidazoletilamina; B-aminoetilimidazol o B-aminoetilglucosalina (Stecher, 1983).

La HA, que primero se sintetizó y luego se le reconoció su actividad biológica, es una amina ampliamente distribuida en el reino vegetal y en el reino animal. En el mamífero, las concentraciones más altas corresponden a la piel; mucosa intestinal; pulmones; basófilos; mastocitos, tejido de crecimiento rápido; células en regeneración y sistema nervioso central (SNC) (Dougherty, 1980).

Desde los inicios del presente siglo Dale y Laidlaw (1910) describieron algunas acciones de la HA que incluían la estimulación del músculo liso y la dilatación capilar. Además asociaron las dosis altas con narcosis y sintomatología similar a la de los fenómenos alérgicos. Royet et al. (1959) reportaron alteraciones reversibles en la presión sanguínea, el electrocardiograma y el electroencefalograma de la rata con dosis bajas de HA vía intravenosa; la broncoconstricción y el paro cardiovascular se presentaron con dosis altas y tóxicas.

## HISTAMINA

En los estudios electrofisiológicos se observa una alteración en la permeabilidad de la membrana plasmática a los iones sodio y calcio, luego de la aplicación de H<sub>2</sub> exógena; lo que se manifiesta, entre otras acciones, por la depolarización del músculo liso que desencadena su contracción. En los estudios bioquímicos se ha correlacionado la acumulación de AMPc con algunos de los efectos de la amina, como son la estimulación de la secreción gástrica, la contracción cardíaca y la inhibición de la liberación de H<sub>2</sub> de basófilos (Douglas, 1980).

Por otra parte, las funciones de la H<sub>2</sub> endógena se explican por su liberación en la anafilaxia y en la alergia. Solamente nos referiremos a las reacciones inmunológicas tipo I, producidas por sustancias farmacológicamente activas llevadas por células de los tejidos como basófilos y mastocitos; después de la reacción entre el antígeno y el anticuerpo específico adsorbido a la membrana celular. En estas respuestas anafilácticas participan los anticuerpos reactivos o hemocitotróficos (Inmunoglobulina E; IgE), inducidos por diversos antígenos como el polen, alimentos, medicamentos, etc. (Coons, 1973; Douglas, 1980; Wells, 1982).

El basófilo y el mastocito poseen receptores de membrana capaces de fijar una región de las moléculas de IgE. El antígeno específico se enlaza a estas moléculas y produce un incremento en la permeabilidad de la membrana; lo cual hace que se liberen sustancias activas almacenadas en los basófilos o en los mastocitos (Douglas, 1980; Wells, 1982). Las reacciones de tipo I involucran una serie de eventos bioquímicos intracelulares desencadenados por el enlace de las

## HISTAMINA

moléculas IgE con el antígeno sobre la célula blanca se liberan aminas vasoactivas que incluyen a la HA, la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), el factor quimotático eosinófilo de la anafilaxia (ECF-A), la serotonina, la heparina, las cininas y prostaglandinas, lo cual requiere de calcio (Douglas, 1980; Weller, 1982). La liberación de aminas vasoactivas, en donde participa el complemento es más constante u más rápida que la liberación por alérgenos (Rudd, et al., 1972).

Las manifestaciones clínicas de estos fenómenos pueden ser locales o generalizadas y los órganos blancos son los sistemas respiratorio y gastrointestinal, así como los vasos y la piel (Weller, 1982). Asimismo, el edema y el prurito que provocan estas reacciones se disminuyen con los clásicos antihistamínicos, pero la hipertensión y el broncoespasmo no ceden con estos fármacos, probablemente por la participación de la SRS-A en los dos últimos signos (Douglas, 1980).

Por otra parte, cabe señalar que la administración intraventricular de HA o su aplicación directa en el parénquima cerebral, da origen a respuestas vegetativas, neuroendocrinas, conductuales y electroencefalográficas (Schwartz, 1977; Schwartz et al., 1980; Douglas, 1980).

LA HISTAMINA COMO TRANSMISOR EN EL CEREBRO DEL MARIPEÑO



## HISTAMINA

Se ha clasificado a la HA como "autacóida"; esto es, dentro del grupo de sustancias normalmente presentes en el organismo, con estructuras químicas y actividades farmacológicas diversas (Housias, 1980). Sin embargo, a la luz de estudios electrofisiológicos y bioquímicos, se ha propuesto a la HA como transmisor en el cerebro del mamífero (Schwartz, 1975; Schwartz et al., 1976; Schwartz, 1977; Schwartz, 1979; Schwartz et al., 1980).

En el SNC del molusco *Galusca californiana*, la HA tiene una función neurotransmisora, lo cual se basa en la identificación de neuronas que sintetizan y almacenan HA; así como en la mimetización por parte de HA exógena de las respuestas de células postsinápticas a su estimulación (Weinreich, 1977).

### 1. METABOLISMO DE HISTAMINA CEREBRAL.

A. Biosíntesis. Se piensa que los almacenes cerebrales de HA dependen de una biosíntesis local, ya que ésta no se transporta de la sangre a cerebro. En el ratón, su formación se demuestra por la aparición de HA radioactiva en tejido cerebral, luego de la perfusión intraventricular de histidina radioactiva (White, 1960). Las rebanadas de hipotálamo de ratas incubadas con histidina tritiada acumulan el aminoácido por un proceso saturable y sintetizan tanto HA como metilhistamina tritiadas (Verdieri et al., 1974).

## HISTAMINA

La formación de HA sigue una sola vía biosintética: la descarboxilación de su aminoácido precursor. Se puede ensayar la actividad de la enzima sintetizante de HA utilizando L-histidina no radioactiva (Taylor y Snyder, 1972a) o radioactiva (Baudry et al., 1973a) como sustrato en estudios radioenzimáticos capaces de detectar 0.01 ns de HA o histidina. Se han desarrollado microensayos sensitivos a la HA: histidina descarboxilasa(HD) e histamina metiltransferasa(HMT) que permiten determinar simultáneamente a estos compuestos en tejido cerebral con una considerable especificidad(Taylor y Snyder, 1972a). El microensayo ha hecho posible evaluar la concentración de HA en cerebro del mono (Taylor et al., 1972) y del humano (Lipinski et al., 1973), en donde las concentraciones más altas corresponden a cuadros maníacos del hipotálamo.

La inhibición de la formación de HA tritjada en hipotálamo a partir de histidina tritjada, producida por inhibidores de la histidina descarboxilasa, más no por alfa metildopa, tanto in vivo (Taylor y Snyder, 1971a) como in vitro (Taylor y Snyder, 1972b; Verdieri et al., 1975) indica que la HA se sintetiza a través de la acción de una histidina descarboxilasa específica. La degeneración biosintética de neuronas monoaminérgicas con 6-hidroxidopamina, o serotoninérgicas con 5,7-dihidroxitriptamina, no altera la biosíntesis de HA cerebral, ni tampoco reduce la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa (Gubauf et al., 1974).

La distribución regional de la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa (HD) en el cerebro de la rata está en relación a la HA: es heterosénea y su actividad es alta en hipotálamo (Taylor y Snuder, 1972a). Las concentraciones más altas de HA y de la actividad enzimática de HD corresponden al hipotálamo ventral y posterior de la rata; aunque en la eminencia media del hipotálamo existen altos niveles de HA y una baja actividad de HD (Pollard et al., 1976). Los estudios de localización de elementos subcelulares han confirmado la localización neuronal de la enzima HD: al indicar que una fracción menor (mitocondrial, sinaptosomal y sobrenadante) se localiza en el citoplasma de terminales nerviosas corticales (Baudry et al., 1973a). La actividad enzimática de HD está menos asociada a terminales nerviosas en el hipotálamo de la rata; en donde se libera parcialmente en forma soluble (Snuder et al., 1974).

Como sucede con otras enzimas sintetizantes, la distribución subcelular de su actividad cambia de la fracción soluble en cerebro del recién nacido a la fracción sinaptosomal en cerebro de ratas adultas (Martres et al., 1975). Es más, en el cerebro fetal y neonatal de la rata, se puede correlacionar la fluctuación en el contenido de HA con las del aminoácido precursor (Schwartz et al., 1971).

El que la HD se localice dentro de neuronas específicas del SNC se prueba en los siguientes datos: su distribución es heterosénea en regiones cerebrales o en núcleos del hipotálamo (Pollard et al., 1976) y en tallo cerebral (Pollard et al., 1978); su presencia en terminales

nerviosas, similar a la de otras enzimas responsables de la síntesis de neurotransmisores (Baudry et al., 1973a; Sneider et al., 1974); el paralelismo entre el patrón de desarrollo neonatal de la enzima en cerebro de la rata con la formación de terminales nerviosas (Schwartz et al., 1971; Baudry et al., 1974); y la disminución significativa de la actividad enzimática luego de lesiones y desafferenciaciones, en regiones que se supone reciben impulsos histaminérgicos (Barbaro et al., 1974a). El análisis inmunohistoquímico fluorescente con HI como marcador, mostró la presencia de la enzima en el área posterior del hipotálamo y en otras áreas del cerebro (Watanabe et al., 1984).

B. Almacen. Tanto por el método fluorométrico en homogenizados cerebrales (Michaelson y Whittaker, 1962; Michaelson y Hows, 1964) como por el método de bioensayo en el feto aislado del cobayo (Carlini y Green, 1963), se ha encontrado H<sub>4</sub> en terminales nerviosas. La localización de elementos subcelulares muestra que la H<sub>4</sub> sintetizada se localiza en sinaptosomas (restos de terminales nerviosas) que pueden romperse mediante el choque osmótico, liberándose las vesículas sinépticas que contienen a los neurotransmisores putativos (Sneider et al., 1966; Kataoka y De Robertis, 1967).

Por un lado, la H<sub>4</sub> endógena y la trititada sintetizada a partir de histidina radiactiva, se recuperan en fracciones que contienen sinaptosomas (Carlini y Green, 1963; Kataoka y De Robertis, 1967) y por otro lado, las lesiones del Área hipotalámica lateral de ratas, muestran que la H<sub>4</sub> tiene una localización dual: en una vía neuronal ascendente y en mastocitos (Barbaro et al., 1976). Estos estudios

## HISTAMINA

bioquímicos con evidencias indirectas de que la HA se encuentra dentro de neuronas.

Estos hallazgos, junto con la observación de que la enzima HI se localiza en el citoplasma de terminales nerviosas, sugieren que la síntesis y el almacén de una fracción de HA cerebral se lleva a cabo en los mismos sitios de estructuras subcelulares, tal y como sucede con otros neurotransmisores.

Por otra parte, los mastocitos son la fuente principal de HA en tejido conectivo de órganos periféricos. En el parénquima cerebral, estas células se localizan alrededor de arteriolas y vénulas, lo que sugiere que la HA interviene en el control vascular, en las respuestas hemodinámicas, inflamatorias, de reparación de tejidos, de desintoxicación y del control metabólico de sulfatos y lípidos (Ibrahim, 1974). Se han identificado mastocitos en regiones cerebrales de distintas especies animales: en el ratón se encuentran en tallo y lóbulo posterior de la hipófisis (Adam y Hue, 1944). En varios roedores, estas células se encuentran en estructuras diencefálicas, telencefálicas, mesencefálicas, metencefálicas y mielencefálicas (Bronn, 1972). En la rata y en el condeor las áreas ricas en mastocitos corresponden a la corteza cerebral, tálamo y el área de unión de los dos caras moleculares de la formación del hipocampo y giro dentado (Ibrahim, 1974).

Aunque estas células son escasas en cerebro, su alto contenido de HA puede contribuir significativamente en los niveles de HA, especialmente en áreas cerebrales como la eminencia media del hipotálamo de la rata (Pollard et al., 1976). En más, se han encontrado en el hipotálamo y lortoneurinos de diversos especies animales, incluidas el mono y el hombre; mastocitos que contienen HA (Romberg et al., 1973). Los microvesículos aislados a partir de homogeneizados cerebrales del bovino o rodent, tienen altos niveles de HA endógena y una baja actividad enzimática de HII, la cual es una característica de los mastocitos (Jarrot et al., 1979; Kamushina et al., 1980).

Antes de que se formen muchas sinápsis en cerebro de la rata recién nacida, existe un marcado contraste entre un alto nivel de HA (Schwartz et al., 1971; Young et al., 1974; Martins et al., 1975) y una baja actividad de la HII (Schwartz et al., 1971; Martins et al., 1975). Lo que puede explicarse por el predominio del compartimento de mastocitos antes de la maduración del SNC de la rata; lo cual se apoya en el hecho de que las partículas que contienen HA sedimentan de una manera semejante a los gránulos de mastocitos (Martins et al., 1975).

El tamaño de los compartimentos de HA se pueden evaluar por el análisis de los datos de desfermentación y de localización de elementos subcelulares. En corteza cerebral de la rata, cerca del 50% de HA parece ser neuronal (Garbard et al., 1976), mientras que este porcentaje puede ser más alto en otras regiones como el hipocampo (Barbin et al., 1976). Por otro lado, la enzima HII es de origen

## HISTAMINA

neuronal, de ahí que su actividad enzimática sea un mejor marcador bioquímico de HA dentro de neuronas (Schwartz et al., 1980). Además, la HD está más relacionada a la maduración neuronal que la HA (Schwartz et al., 1971).

C. Liberación. Un importante criterio establecido para un neurotransmisor es que se libere con la despolarización del tejido nervioso. El que la HA se libere de una célula nerviosa se basa en observaciones indirectas. En rebanadas de hipotálamo de ratas se libera HA endógena (Taylor y Snider, 1973), HA tritizada (Verdieri et al., 1975) e HA exógena tritizada (Subramanian y Mudler, 1974) con la despolarización inducida por potasio, lo cual es dependiente del calcio extracelular. Por otro lado, tanto en cerebros de ratas recién nacidas (Baudry et al., 1974; Marbois et al., 1975) como en cerebros de ratas adultas (Verdieri et al., 1975; Subramanian y Mudler, 1974), el compuesto 48/80 libera HA del almacén no neuronal. Este fármaco (i.v.) depleta el 40% de HA en la eminencia media del cerebro de la rata, sin alterar otras estructuras dentro de la barrera hematoencefálica (Pollard et al., 1974).

Algunos efectos electrofisiológicos mediados en células blancas por estimulación del haz prosencefálico medial (HPM) se bloquean con metisemida, un antagonista H-2 de HA (Hass y Malf, 1977). Por otra parte, la axotomía de estas neuronas da por resultado una fuerte, pero transitoria, elevación del contenido de HA en corteza cerebral (Garbars et al., 1976) e hipocampo (Harbin et al., 1975). Estos datos sugieren que, en áreas corticales, la liberación de HA in vivo depende

del flujo de impulsos nerviosos en neuronas aferentes que se originan del haz prosencefálico media).

D. Recambio. El recambio de HA en el cerebro de la rata se determinó al examinar las fluctuaciones en el curso temporal de la actividad específica de HA; en relación al de histidina tritiada y luego de administrar el aminoácido precursor. La vida media de HA fue de 46 minutos (Pollard et al., 1974). En un estudio similar, pero en ratones, la vida media de HA en un compartimento de recambio rápido en cerebro, por ejemplo fue de 20 minutos; un tiempo menor que el estimado para cualquier órgano periférico (Verdieri et al., 1977). En cerebro de ratas recién nacidas, la vida media de HA es del orden de varios días, como en los mastocitos (Martens et al., 1975).

Por otro lado, se sabe que los sistemas monoaminérgicos cerebrales se activan en situaciones de estrés y ha sido de interés determinar que tanto se modifica la actividad de las neuronas histaminérgicas en tales situaciones. Diversos cambios ambientales hacen variar la formación de HA cerebral: la inmovilización y el frío reducen los niveles e incrementan inequívocamente la formación de HA radiactiva en el hipotálamo de la rata (Taylor y Snyder, 1971a). Estos mismos factores disminuyen los niveles cerebrales de HA en el ratón (Taylor y Snyder, 1971b). Posteriormente se reportó que la inmovilización del ratón reducía considerablemente el recambio de HA en cerebro, sin alterar los niveles endógenos (Verdieri et al., 1977); este efecto también se observó en animales adrenalectomizados, lo que indica que la reducción del recambio de HA en el ratón estresado no



fué secundaria a la estimulación adrenal.

Después de administrar hipnóticos y anestésicos, el recambio de HA en el cerebro de la rata disminuye inmediatamente (Pollard et al., 1973a). En ratas anestesiadas con pentobarbital se observó una rápida y marcada reducción del recambio de HA cerebral evidenciado por la disminución de su síntesis y por su desaparición, sin alterar los niveles endógenos (Pollard et al., 1974).

Por lo contrario, el recambio de HA cerebral es más alto durante los periodos de vigilia de un ciclo de 24 horas (Orr y Rues, 1975). Incluso, los niveles más altos de HA en el núcleo caudado y en el mesencéfalo de ratas normales y adrenalectomizadas, corresponden al tiempo en que la temperatura corporal y la actividad locomotora son máximas (Friedman y Walker, 1968).

E. Inactivación. Aparentemente, no existe un proceso de captura de alta afinidad que termine rápidamente con las acciones de HA en cerebro, pero como el recambio de HA es muy rápido en este órgano, la inactivación puede ser por metilación (Schwartz et al., 1980). Tanto *in vivo* como *in vitro*, ocurre la metilación de HA en diversos tejidos, incluido el cerebro, de la rata y del cobayo (Schauer, 1974).

Luego de la aplicación intraventricular de HA en cerebro del gato, ésta se convierte en metilhistamina y ácido metilimidazolacético, mostrando que la N-metilación del anillo es la vía principal de su catabolismo (White, 1960). La vía metabólica responsable de la inactivación de HA en cerebro, involucra su

N-metilación a 3(tele)metilhistamina, seguida de una decarboxilación oxidativa a ácido 3-metilimidazolacético (Schauer y Reilly, 1973; Pollard et al., 1974). Recientemente, se confirmó que en cerebro de ratas recién nacidas y adultos, la vía catabólica de HÁ es su metilación (Hough et al., 1982).

La metilación sigue a la liberación de HÁ, de ahí que su conversión disminuya al reducirse el recambio de HÁ por anestésicos (Pollard et al., 1973; Pollard et al., 1974). La metilhistamina carece de las acciones características de la HÁ en tejido cerebral, lo cual se consideró una evidencia de que la metilación es un proceso de inactivación (Haas et al., 1975).

En estudios de localización subcelular se ha visto que la histamina metiltransferasa (HMT) se encuentra en el fluido sobrenadante, aunque su actividad es menos localizada que la de histidina descarboxilasa (Snuder et al., 1974). La HMT utiliza a la S-adenosilmetionina como donador de metilos, la cual se convierte en S-adenosilhomocisteína, un inhibidor competitivo de la reacción (Baudry et al., 1973b). Los estudios del desarrollo (Martres et al., 1975) y su presencia en líneas de células neuronales y gliales en cultivo (Garbars et al., 1975) son indicativos de que la HMT se distribuye igualmente en varias clases de células cerebrales.

## 2. DISPOSICIÓN ANATÓMICA DE VÍAS NEURONALES HISTAMINÉRGICAS.

## HISTAMINA

Hace más de 40 años, Kwiatkowski (1943) postuló la existencia de "fibras histaminérgicas" luego de encontrar HA en tejido nervioso de varias especies animales, incluida la humana; y que ensayó en el feno aislado, tiras traqueales y sobre la presión sanguínea.

Para el caso de las supuestas neuronas histaminérgicas, se evalúa la disminución regional de HA y de su enzima sintetizante después de lesiones selectivas.

Las lesiones del haz prosencefálico medial (HPM) permiten estudiar la vía histaminérgica que asciende hacia el hipocampo, lo cual es evidenciado por la disminución de la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa en la región del hipocampo (Schwarz et al., 1980). Además, una porción importante de la enzima se localiza en partículas que contienen terminales nerviosas (Baudry et al., 1973a).

El HPM constituye un paquete de fibras ascendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas (Garbarg et al., 1974a). Los primeros intentos de encontrar evidencias de una vía sintetizante de HA no fueron muy demostrativos, ya que se utilizó el nivel de HA como marcador de cambios degenerativos, en vez de la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa (Garbarg et al., 1973). El análisis de los efectos de las lesiones unilaterales del HPM, proporcionó la primera evidencia de una vía histaminérgica que se origina en el tallo cerebral y, a través del hipotálamo lateral, se difunde al telencéfalo (Garbarg et al., 1974a). Una semana después de las lesiones, disminuyó ipsilateralmente la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa en todas las áreas telencefálicas, mientras que las

regiones caudales no se afectaron en un proceso de degeneración anterógrada de fibras histaminérgicas presentes en el tracto. Las lesiones químicas o mecánicas del haz proporcionaron evidencias de una descarboxilasa específica responsable de la síntesis de HA en una vía ascendente, distinta a la de monoaminas, en cerebro de la rata (Garbars et al., 1974b).

Las reducciones en la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa, en la síntesis de HA tritiada y en el contenido de HA en la corteza de ratas lesionadas (interrupción del H46) son datos adicionales en favor de la existencia de un tracto ascendente histaminérgico e indica que el recambio de la amina depende del tráfico de impulsos en las terminales nerviosas (Garbars et al., 1976). La casi desaparición de la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa luego de desfondar la formación del hipocampo, sugiere que la síntesis de HA en esta región se realiza en terminales nerviosas extrínsecas (Harbin et al., 1976). Estos últimos autores concluyeron que los resultados de lesiones selectivas indican que las fibras histaminérgicas ingresan al hipocampo de la rata a través de una vía dorsal que comprende el fornix superior, la fimbria y el cíngulo y por una ruta ventral de fibras que se originan en la amígdala.

Sin embargo, algunos hallazgos sólo se explican por la presencia de células no neuronales que contienen HA en el cerebro. Tal es el caso de la elevación inesperada del nivel de actividad de la histidina descarboxilasa en el hipotálamo medio y posterior, después de lesiones

mecánicas o electrolíticas en el diencéfalo de la rata (Krisnamoorthi et al., 1973).

Los estudios electrofisiológicos también son un apoyo de la existencia de una vía histaminérgica ascendente que corre a lo largo del HPM y que difunde a telencéfalo. Los antagonistas H-2 de H<sub>2</sub>, metiamida, bloquean parcialmente las inhibiciones registradas en corteza cerebral e hipocampo por estimulación del HPM o del fornix (Haas y Wolf, 1977).

Otros estudios complementarios consisten en determinar la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa, así como de los niveles de H<sub>2</sub> en áreas restringidas de regiones que contienen cuerpos celulares; el mero bioquímico del hipotálamo (Pollard et al., 1974) y del tallo cerebral (Pollard et al., 1978); muestra que ambos marcadores se distribuyen en forma heterogénea.

Por otra parte, se han analizado los datos de lesiones en un número grande de ratas con la ayuda de programas en computadora en los que se correlaciona la localización exacta del área lesionada (regiones del tallo cerebral y diencéfalo), con la disminución resultante de la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa en áreas telencefálicas. De estos análisis surgieron dos series de "áreas de lesión eficiente" de cuerpos celulares de neuronas histaminérgicas cerebrales: las neuronas de H<sub>2</sub> que se originan principalmente en la formación reticular mesencefálica y difunden a corteza cerebral y las neuronas de H<sub>2</sub> que se originan en cuerpos mamilares y difunden al cuerpo estriado (Schwartz et al., 1980).

También existen evidencias de una vía descendente histaminérgica que se proyecta a varios núcleos del tallo cerebral y junto con la vía ascendente con proyecciones al telencéfalo incrementaría las similitudes entre los sistemas histaminérgico y noradrenérgico en cerebro de la rata (Pollard et al., 1978).

Recientemente, en un análisis inmunohistoquímico fluorescente con histidina descarboxilasa como marcador, se encontró que el sistema de neuronas histaminérgicas en el SNC de la rata se distribuye en el área posterior hipotalámica, así como en áreas rostrales y caudales del cerebro (Watanabe et al., 1984).

### 3. RECEPTORES CEREBRALES A HISTAMINA.

En el tejido periférico se han identificado dos clases de receptores a H<sub>0</sub>, denominados H-1 y H-2 (Ash y Schild, 1966; Black et al., 1972). Los receptores H-1 están en relación a la contracción del músculo liso, un efecto bloqueado por los llamados antihistamínicos H-1 (Ash y Schild, 1966) y estimulado por la 2-metilhistamina (Douglas, 1980). Los receptores H-2 se relacionan a la secreción gástrica, un efecto bloqueado por los llamados antihistamínicos H-2 (Black et al., 1972) y estimulado por la 4-metilhistamina (Douglas, 1980). Los antihistamínicos H-1 no antagonizan el aumento de la frecuencia cardíaca, ni la contracción del útero de rata inducidos por HA (Schwartz, 1979).

## HISTAMINA

Por otra parte, se han caracterizado subclases de receptores a H<sub>1</sub> en el cerebro del mamífero por medio del análisis de respuestas neurofisiológicas, bioquímicas y conductuales, así como con el uso de radiolizandos. Se ha sugerido que los receptores H-1 se acoplan a la translocación de iones calcio y los H-2 a una adenilato ciclasa; sin embargo las respuestas electrofisiológicas y los estudios con radiolizandos sugieren la presencia de otro tipo de receptores (Schwartz, 1979). Este último investigador propone que los receptores cerebrales de H<sub>1</sub> tal vez participan en la sedación que causan los antihistamínicos H-1 (por bloqueo de los H-1); en la actividad hipotensora de la clonidina (por estímulo de los H-2) y en la actividad antidepressiva de los antidepressivos tricíclicos (por bloqueo de los H-2). Sin embargo, los antidepressivos tricíclicos incrementan el AMPc en homogeneizados del hipocampo, un efecto mediado por los receptores H-2 (Green y Maayani, 1977).

La identificación de neuronas histaminérgicas en el SNC de los moluscos *Helix aspersa* (Kerkut et al., 1968) y *Aplysia californica* (Carpenter y Gauthatz, 1975; Weinreich, 1977), son evidencias indirectas de que la H<sub>1</sub> desempeña una función mensajera a nivel central. Es más, se reportó la presencia de ambos tipos de receptores en la sinápsis sandhionari; los H-1 participando en acciones facilitatorias y los H-2 en acciones depresoras (Krimble y Mallis, 1973).

A. Estudios farmacológicos. Las acciones biológicas de la H<sub>1</sub> requieren de la presencia de receptores que reconozcan la molécula mensajera. Su caracterización depende de ligandos selectivos que mimeticen o antagonicen las acciones de H<sub>1</sub> endógena. Del desarrollo de estudios con agonistas y antagonistas surgió el concepto de dos clases de receptores a H<sub>1</sub>.

Para identificar el receptor que controle acciones de H<sub>1</sub>, debe considerarse que, por una parte, la acción se antagonice competitivamente por una sola clase de antihistamínicos con una afinidad aparente comparable a las obtenidas en sistemas biológicos de referencia y que, por otra parte, la acción se mimeticen con varios agonistas, actuando con potencias relativas similares a las exhibidas en sistemas biológicos de referencia (Schwartz, 1979).

Los antihistamínicos H-1, administrados periféricamente y a dosis bajas, bloquean selectivamente receptores cerebrales a H<sub>1</sub> (Busch et al., 1980). Sin embargo, los estudios farmacológicos presentan algunos inconvenientes entre los que se incluyen a la propiedad de los antihistamínicos H-1 de estabilizar la membrana a la falta de un agonista H-1 potente y de alta selectividad y a la dificultad que tienen los antihistamínicos H-2 de atravesar la barrera hematoencefálica (Schwartz et al., 1980).



B. La histamina y el sistema AMPC. La HA es uno de los agentes más poderosos en cuanto a la estimulación de la acumulación del AMPC en rebanadas de varias regiones cerebrales; tales como de hemisferios cerebrales de pollo (Nahorski et al., 1974; Nahorski et al., 1977); de corteza cerebral; hipocampo y amígdala del cobayo (Chasin et al., 1973); corteza cerebral del cobayo (Schultz y Dado, 1973; Bourin et al., 1975). El contenido de HA en cerebro no se correlaciona a su respuesta del AMPC; en efecto, el hipocampo contiene una baja densidad de terminales nerviosas histaminérgicas y es la estructura que más responde en el cobayo (Chasin et al., 1973).

En homogeneizados de hipocampo del cobayo, se encontró una relación entre los receptores H-2 y la formación de AMPC (Hedström et al., 1976). En homogeneizados de cerebro del pollo, la estimulación de la formación de AMPC es mediada exclusivamente por los receptores H-2 (Nahorski et al., 1974). A nivel de los capilares cerebrales, se demostró, mediante el uso de agonistas y antagonistas H-1 y H-2, que la actividad de la adenilato ciclasa es estimulada por HA a través de los receptores H-2 (Karnushina et al., 1980). Por lo contrario, se reportó la participación de ambos tipos de receptores en la estimulación de la adenilato ciclasa en homogeneizados de hipotálamo de la rata (Portaleone et al., 1978).

En rebanadas del hipocampo del cobayo, los antihistamínicos H-1 bloquean la inducción de la acumulación de AMPC por HA (Chasin et al., 1973). En rebanadas corticales de esta misma especie, se encontró que ambos tipos de receptores participan en el incremento de AMPC

cerebral, ya que los antihistamínicos H-1 (meclizamina) o H-2 (metiamida) inhiben un 50% este efecto (Baudry et al., 1975). A esta misma conclusión llegaron Rogers et al., (1975) y Palacios et al., (1978), utilizando agonistas y antagonistas de ambas clases de receptores. La respuesta del sistema de AMPc a HA en rebanadas de cerebro involucra la estimulación de ambas clases de receptores en forma secuencial: por medio de cambios conformacionales de los receptores H-2 que los llevan a exhibir características de los H-1 (Palacios et al., 1978). También se reportó una interconversión de receptores H-1 a H-2 dependiente de la temperatura en el ileo de cobayo (Kenakin et al., 1974).

Parece ser que células no neuronales también participan en la respuesta del sistema de AMPc a HA. En células de astrocitoma humano en cultivo, la HA induce acumulación de AMPc (Clark y Perkins, 1971) y una respuesta similar se encontró en fracciones ricas en capilares cerebrales (Joo et al., 1975).

La aplicación iontoforética de AMPc produce respuestas electrofisiológicas que mimetizan a la HA en neuronas del lóbullo cerebral (Anderson et al., 1973). Esto hizo pensar en que el AMPc funcionaba como "segundo mensajero" en la transmisión histaminérgica de sinérgesis cerebrales. Otros datos sugieren que la acumulación de AMPc inducido por HA se lleva a cabo en neuronas cerebrales; la respuesta del sistema AMPc a HA se superpone con la microinyección de ácido kaínico (Barbard et al., 1978), mientras que la actividad de la histidina descarboxilasa, un marcador encefalérgico, no se afecta (Barbin et al., 1976). Estos hallazgos son consistentes con una

localización del sistema de AMPc sensible a HA en neuronas postsinápticas. Sin embargo, no se ha establecido en qué medida el AMPc desempeña una función de segundo mensajero. El proceso de hipersensibilidad por denervación del SNC permite evaluar la función de segundo mensajero de la HA. Luego de la interrupción crónica del haz prosencefálico medial se desarrolla una clara hipersensibilidad de neuronas blanco de la corteza del cobayo a la HA aplicada iontoforéticamente. Por lo contrario, la respuesta del sistema de AMPc a HA no se afecta en rebanadas de corteza (Dismukes et al., 1976) o de hipocampo del cobayo (Hass et al., 1978).

Otra acción bioquímica de la HA a bajas concentraciones es la estimulación de la formación de GMPc total, a partir de sustrato radioactivo, en cultivos de células neuroblastoma del ratón (Richelson, 1978a). La activación de los receptores H-1 en estas células incrementa el GMPc; un efecto bloqueado por los antihistamínicos H-1 y por varios antidepresivos tricíclicos (Richelson, 1978b). La HA también induce la formación de GMPc en rebanadas de ganglio simpático del bovino (Stude y Greengard, 1978). En ambos casos, la respuesta es mediada por los receptores H-1 y dependen del calcio externo. Es más, la HA induce acciones electrofisiológicas bifásicas en la sinápsis ganglionar, por lo que se propone que las respuestas excitatorias (como las inducidas por agonistas muscarínicos) se asociaban al GMPc y a los receptores H-1, mientras que las respuestas inhibitorias (como las inducidas por dopamina) estaban asociadas al AMPc y a los receptores H-2 (Stude y Greengard, 1978).

No obstante, la HA aplicada por microiontoforesis sobre neuronas de la médula oblongada caudal de la rata, produce una acción excitatoria, mediada por los receptores H-2 (Jones et al., 1983).

C. Acciones electrofisiológicas de la histamina. En estos estudios se ha mostrado que la HA tiene acciones excitatorias e inhibitorias sobre células nerviosas, aunque muchas de ellas no responden. La respuesta que más se registra es una inhibición del disparo en la corteza cerebral de la rata y del gato (Phillis et al., 1968; Haas y Bucher, 1975; Haas y Wolf, 1977); en la médula oblongada del gato (Haas et al., 1973); en el núcleo ventromedial del hipotálamo de la rata (Renaud, 1976) y en el área preóptica del cobayo (Carette, 1978). Las respuestas excitatorias son menos frecuentes, pero pueden ser abundantes en el hipotálamo (Haas et al., 1975; Renaud, 1976; Haas y Wolf, 1977; Carette, 1978). Entre las células excitadas se incluyen a las neuronas secretoras; las neuronas excitadas por estimulación del haz prosencefálico medial y las neuronas preópticas que se proyectan a la región de la eminencia media arqueada; en estas se distinguen dos tipos de respuestas excitatorias: con un curso temporal lento y rápido (Renaud, 1976; Carette, 1978).

Los mecanismos iónicos se han estudiado en la Aplysia californica, en donde dos receptores a HA, iónica y farmacológicamente distintos, controlan las respuestas hiperpolarizantes (Braul y Meinradt, 1979); los potenciales rápido y lento son producidos por incremento en la conductancia a los iones cloro y potasio, respectivamente. En este molusco, Carronier y Gaubatz (1975) reportaron la presencia de

## HISTAMINA

receptores H-1 y H-2; cada uno acoplado a un mecanismo de conductancia de sodio o potasio. Los antihistamínicos H-1 (difenhidramina) antagonizan los efectos depresores y de excitación inducidos por HA (Phillis et al., 1968). Este antihistamínico bloquea específicamente las acciones excitatorias de HA en cultivos de neuronas del hipotálamo (Geller, 1976). La metiamida, un antihistamínico H-2, aplicada por iontoforesis, antagoniza tanto las respuestas depresoras inducidas por HA exógena como la inhibición de las neuronas corticales del hipocampo provocadas por estimulación del haz prosencefálico medial o del fornix (Haas y Wolf, 1977).

Sin embargo, es difícil de interpretar los efectos de los antihistamínicos con su aplicación iontoforética ya que poseen la propiedad adicional de anestesia local (Schwartz et al., 1980).

D. Receptores a histamina y radioligandos. El desarrollo de estos estudios depende de ligandos tritados que tengan selectividad por una sola clase de receptor. Este parece ser el caso de la meriramina tritada (3HMPR) que marca receptores H-1 con una alta afinidad (rango nM), como inicialmente se demostró en homogeneizados de flico de cobayo, en donde existe una relación entre las constantes de afinidad de los antihistamínicos, los sitios de unión y la inhibición de la contracción del flico inducida por HA (Hill et al., 1977).

Asimismo, la 3HMPR marca receptores H-1 en fracciones particulares del cerebro de varias especies animales (Hill y Young, 1978; Hill et al., 1978; Chand et al., 1978; Tran et al., 1978; Uzan et al., 1979; Hill et al., 1981). Las propiedades de estos sitios de

## HISTAMINA

unión son muy similares a las del ileo e incluyen estereoselectividad con enantiomeros de clorfeniramina y especificidad farmacológica. La distribución regional de estos sitios receptores de 3HMPR es heterogénea; varía entre las especies y aparentemente no se relaciona a marcadores de neuronas histaminérgicas (Hill et al., 1978; Chang et al., 1978; Tran et al., 1978; Chang et al., 1979). En efecto, el cerebelo exhibe la densidad más alta en el cobayo (Hill et al., 1978), mientras que en la rata presenta la densidad más baja (Chang et al., 1978). En estudios de autorradiografía con 3HMPR se reportó una alta densidad de receptores H-1 en las capas moleculares del cerebelo y del gyrus dentado de la formación del hipocampo de) cobayo (Palacios et al., 1979).

Luego de la administración sistémica de 3HMPR se marcan selectivamente receptores H-1 en cerebro del ratón vivo lo cual presenta características de saturabilidad, distribución regional heterogénea, estereoselectividad y especificidad farmacológica (Quech et al., 1980). Esto significa que los receptores cerebrales a H<sub>1</sub> son ocupados después de la administración de muchos de los antihistamínicos H-1 a dosis terapéuticas. Estos últimos investigadores suscribieron que la sedación causada por los antihistamínicos es atribuible a una inhibición de las acciones de HA endógena sobre los mecanismos de la vigilia. Aunque también mencionan que la falta de inhibición de la unión de 3HMPR por parte de barbitúricos y benzodiazepinas susiere que la sedación puede ocurrir por otros mecanismos diferentes al bloqueo de los receptores H-1 cerebrales.

## HISTAMINA

Todos estos hallazgos sugieren que las neuronas histaminérgicas, como las monoaminérgicas, podrían participar en varios procesos fisiológicos como en los mecanismos de la vigilia, endócrinos, vasculares o metabólicos (Schwartz et al., 1980).

## ANTIHIISTAMINICOS.

Los agentes que bloquean a los receptores H-1 de la H<sub>1</sub> se clasifican en: etanolaminas; cuyo prototipo es la difenhidramina; etilendiaminas; cuyo prototipo es la pirilamina; alquilaminas; cuyo prototipo es la clorfeniramina; piperacinas; cuyo prototipo es la clorociclicina; y fenotiacinas; cuyo prototipo es la prometazina (Douglas, 1980).

Inicialmente, las propiedades de los antihistamínicos se descubrieron a través de estudios farmacológicos, en los cuales se comparó su actividad antihistamínica. La obtención de comparaciones cuantitativas de las acciones de algunos antihistamínicos encefálicos aislados, permitió observar la especificidad del antagonismo a H<sub>1</sub>.

Desde la década de los 40; se reportó que ciertas aminas con eter antasonizaban a la H<sub>1</sub> en forma altamente específica; se antagonizó el efecto contractil de H<sub>1</sub> en el músculo intestinal del cobayo; se disminuyó el efecto depresor de H<sub>1</sub> y a dosis adecuadas, se aumentó la respuesta presora a epinefrina (Loew et al., 1946). También se reportó que la difenhidramina protegía al cobayo contra dosis letales de HA(i.v.) y que en el perro antagonizaba la acción depresora de H<sub>1</sub>, aumentaba la respuesta presora a epinefrina y bloqueaba la acción espasmogénica de H<sub>1</sub> sobre el útero y útero. (Sherrod et al., 1947).



## ANTIISTAMINICOS

El efecto de potenciación adrenérgica se ha reportado en varias especies animales y con diversos antihistamínicos: en ratón y rata, con difenhidramina y clorfeniramina (Aceto y Harris, 1965; Jori, 1966; Issac y Goth, 1967); en el gato, con difenhidramina y prometacina (Innes, 1957); y en el perro, con clorfeniramina (Johnson y Kahn, 1966; Matsuda et al., 1980). Hallazgos que se explicaron por una inhibición de la captura de catecolaminas a nivel de la membrana neuronal, lo que lleva a su acumulación y da por resultado una respuesta potenciada (Issac y Goth, 1967; Matsuda et al., 1980).

Los antihistamínicos se empezaron a usar en el tratamiento de manifestaciones alérgicas en el humano (Feinberg y Friedlaender, 1947). Sin embargo, existen reportes de que estos compuestos pueden producir broncoconstricción en el humano ya que la difenhidramina, la clorfeniramina y la prometacina producen contracción de tiras aisladas del músculo liso traqueal del humano y del cobayo a concentraciones que están dentro de los límites terapéuticos; también causan broncoconstricción en el gato espinal y en el perro anestesiado (Hawkins, 1955). En el basófilo, estos mismos compuestos inhiben el proceso de liberación de H<sub>2</sub> inducida por el antígeno a bajas concentraciones, pero liberan H<sub>2</sub> a concentraciones altas (Lichtenstein y Gillespie, 1975). La protección que ofrecen los antagonistas de la H<sub>2</sub> durante las reacciones de hipersensibilidad varía entre tejidos y entre especies. En el humano, los antihistamínicos solamente se utilizan por sus efectos sobre la piel y mucosas (Douglas, 1980).

## ANTIISTAMINICOS

Friedlaender et al., (1947) reportaron que varios antihistamínicos, química y farmacológicamente relacionados a la difenhidramina; protesían al cobayo contra dosis letales de HA por via intravenosa. Asimismo, en una amplia revisión de la farmacología de los antihistamínicos se menciona que no solamente antagonizan los efectos excitatorios sobre el músculo liso inducidos por HA, sino que también bloquean sus efectos relajantes e inhibitorios sobre el sistema vascular, ejercen una acción de anestesia local, evitan el choque inducido por HA en varias especies animales y disminuyen la respuesta cutánea a HA en el humano. Además, se menciona que las dosis altas produjeron hiperexcitabilidad, convulsiones, depresión y muerte (Loew, 1947). Un año más tarde se reportó que los antihistamínicos antagonizaban la contracción del íleon de cobayo, disminuían la frecuencia cardíaca del corazón de ratos y conejos y exhibían una acción de anestesia local en el plexo lumbar de la rana (Reuse, 1948).

El antagonismo competitivo se muestra in vitro (Íleon aislado de cobayo) por el desplazamiento de la curva dosis-efecto a histamina y difenhidramina hacia la derecha, indicando una alteración en la afinidad del agonista por el receptor (Levine, 1978). La inhibición competitiva se muestra in vivo (Perro anestesiado) por la respuesta vascular a los fármacos anteriores (Chen y Russell, 1950). Sin embargo, la acción de la difenhidramina no se limita a los receptores histamínicos, su estructura química similar a la de la atropina le permite antagonizar algunas acciones de la acetilcolina y admetirar muchos efectos de la atropina e incluso producir un estado de

complejencia por otras acciones sobre el SNC (Levine, 1978).

Desde un principio se vió la importancia de llevar a cabo investigaciones con el objeto de modificar la estructura química de los compuestos, buscando mayor selectividad, disminuir los efectos colaterales y mejorar el índice terapéutico de la acción deseada. En este sentido, los análogos sustituidos cloro y bromo de antihistamínicos heterocíclicos son menos potentes en cuanto a inhibir algunas de las acciones de HA (contracción del íleo, broncoconstricción, choque fetal en el cobayo, disminución de la presión sanguínea en el perro y sus efectos cutáneos en el humano), pero no producen diferencias significativas en su toxicidad (Lands et al., 1948).

También se han estudiado las relaciones entre la actividad antihistamínica, propiedades físicas y estructura química de los antihistamínicos. Marshall (1955) observó que dos factores determinaban la actividad antihistamínica: uno cualitativo en que la estructura y la forma de la molécula determinan que tanto el compuesto es antagonista competitivo de HA. Otro cuantitativo, en que el grupo nitroso de la molécula ejerce un control de la potencia de inhibidores competitivos de HA. Este investigador encontró que la difenhidramina, la clorfeniramina y la prometazina antagonizaron competitivamente la HA. Natter y Bodenchatz (1967) observaron que la actividad inhibidora de la N-metilación de HA incrementa al substituir el hidrógeno de la posición para del grupo bencilo de los antihistamínicos por halógenos cloro y bromo. Ash y Schild (1966)

## ANTIHISTAMINICOS

observaron que la posición de la cadena básica de anillos de H<sub>2</sub> era importante para la estimulación del receptor H<sub>1</sub> ya que la alteración del anillo imidazol disminuía este efecto, mientras que la modificación del anillo aromático provoca un efecto importante sobre la actividad de los receptores H-1.

Las modificaciones moleculares de los antihistamínicos no aumentan su toxicidad, pero sus potencias como antihistamínicos (protección contra dosis letales de HA, antagonismo de la contracción intestinal inducida por HA) varían hasta cien veces (Winter, 1947; Roth y Govier, 1958). Es de especial interés la clorfeniramina, debido a su estereoisomería probada por separarla en el cobayo, donde la acción antihistamínica fue altamente estereoespecífica y casi toda la potencia la aportaba el isómero(+), el cual mostró un margen de seguridad mayor de cien veces. Ambos isómeros mostraron un efecto similar sobre el SNC del ratón y del gato, de estimulación general (Roth y Govier, 1958).

Por otra parte, el antagonismo de HA a nivel central ha sido menos estudiado, pero la difenhidramina, la clorfeniramina y la prometacina, incrementan la incidencia y la duración de la narcosis inducida por barbitúricos y otros hipnóticos en ratones y ratas, sin embargo las dosis masivas de estos compuestos producen una estimulación central manifestada por excitación, confusión e incoordinación motora en la rata (Heinreich, 1953).

## ANTIHISTAMINICOS

Varios antihistaminicos con estructura quimica y perfil farmacológico diferentes muestran actividad en pruebas antidepresivas de laboratorio, utilizadas para caracterizar agentes potencialmente depresivos del tipo de imipramina u amitriptilina. Así, en un estudio sobre las relaciones entre la actividad antihistaminica, la inhibición de la captura de catecolaminas u la actividad antidepresiva, se encontró que la clorfeniramina antagonizó la acción colérgica inducida por tetraabenacina en el ratón, la conducta suicida de ratas y la hipotermia inducida por reserpina en ratas esecivas. Por lo contrario, la prometacina (sin actividad en las pruebas anteriores) fué la que más potenció la acción estimulante de la metanfetamina (Bergott et al., 1969).

Aunque no se conoce bien el mecanismo de las acciones centrales de los antihistaminicos, se sabe que modifican el metabolismo cerebral de HA. La clorfeniramina y la prometacina incrementan la concentración de H<sub>3</sub> radioactiva en cerebro del gato (Adams & Lee, 1966). Estos mismos compuestos inhiben la formación de AMPc cerebral inducido por H<sub>3</sub> (Chasin et al., 1973; Rogers et al., 1973). La administración intraperitoneal de muchos antihistaminicos, previa administración intraventricular de histidina tritjada, incrementa la concentración de H<sub>3</sub> y metilhistamina tritjada en cerebro de ratas (Pollard et al., 1973b).

La modificación del metabolismo cerebral de HA puede deberse a que los antihistaminicos incrementan el recambio de HA por bloqueo de receptores histaminérgicos cerebrales, como lo demuestran estudios

## ANTI-HISTAMINICOS

electrofisiológicos (Krnjevic y Phillis, 1963) o por la disminución de la inactivación de HA debido a la inhibición de la histamina metiltransferasa (Netter y Rodenchatz, 1967).

Las dosis bajas de prometacina y difenhidramina, en contraste con las de clorfeniramina, ejercen una acción antiserotonínica central en el estón, especie en la cual las dosis altas de prometacina disminuyen la actividad locomotora y reducen el tono muscular, mientras que las dosis altas de clorfeniramina y difenhidramina incrementan la actividad locomotora, producen temblor y convulsiones (Rozko et al., 1981). También se reportó que la clorfeniramina y la difenhidramina bloquean la vigilia conductual inducida por HA intraventricular, tanto en la rata conciente como en la tratada con pentobarbital (Kallivas, 1982):

Douglas (1980) menciona que la difenhidramina posee actividad antimuscarínica y tendencia a producir sedación, que la clorfeniramina estimula el SNC y que la prometacina exhibe actividad anticolinérgica y sedativa.

En el humano, se ha reportado que los anti-histamínicos alteran la función nerviosa central, cuya severidad y tiempo de aparición varía entre sujetos y fármacos. En muchas de ellas, la prometacina y la clorfeniramina alteran significativamente la coordinación motora (Molson et al., 1966; Larse et al., 1971; Clarke y Nicholson, 1978). Alteraciones que también se observan con bromofeniramina (Nicholson, 1979; Seppala et al., 1981).

## ANTIISTAMINICOS

Por otro lado, se han venido correlacionando las dosis terapéuticas de los antihistamínicos a dos tipos de efectos colaterales: la sedación, referida como somnolencia y el anticolinérgico, referido como resequeced de mucosas. La frecuencia con que se reporta la sedación deriva de observaciones subjetivas y cualitativas, pero desde hace cerca de 40 años se ha venido asociando el uso clínico de estos compuestos con la sedación (Friedberg y Friedlander, 1947; Hughes y Farnow, 1964; Lillienfeld et al., 1974; Crutcher y Kentner, 1981; Rickels et al., 1983). Aunque se ha reportado que la sedación desaparece durante tratamientos prolongados (Newlands, 1980).

También existen evidencias clínicas, obtenidas por medio de técnicas subjetivas y objetivas, que demuestran que la difenhidramina es un hipnótico efectivo en comparación con el placebo (Leitch et al., 1975; Sunshine et al., 1978; Rickels et al., 1983). Otros investigadores han reportado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de difenhidramina y sus efectos antihistamínicos y de sedación (Carruthers et al., 1978). Incluso, los métodos polisográficos han confirmado que este compuesto induce sedación y acorta la latencia al sueño, pero muestra poca potencia como hipnótico (Roehrs et al., 1984).

La propiedad que muestran los antihistamínicos de producir sedación es difícil demostrarla con estudios conductuales, pero diversos datos experimentales apoyan la hipótesis de que este efecto colateral se debe a un antagonismo de histamina liberada a partir de

## ANTI-HISTAMINICOS

neuronas cerebrales: a) la presencia de receptores cerebrales H-1 (Hill et al., 1978); b) la presencia de una vía histamínica ascendente que sufre su intervención en la regulación de la vigilia (Garbars et al., 1974a); c) la inhibición, con antihistamínicos, de la reacción de vigilia electroencefalográfica y conductual inducida por histamina intraventricular (Munier et al., 1970; Kalivas, 1982); y d) la ausencia de receptores cerebrales de histamina H-1 en ratones vivos, luego de la administración de dosis terapéuticas de varios antihistamínicos (Quach et al., 1980).



## HISTAMINA Y SUEÑO.

Desde hace más de 25 años se reportó que las dosis bajas de histamina, administrada por vía intravenosa, producen en la rata una acción central caracterizada por una desincronización del electroencefalograma (EEG) cortical semejante a la observada por estimulación sensorial, pero más prolongada (Bovet et al., 1958). El análisis cuantitativo del EEG permite estudiar las propiedades estimulantes de la histamina (Goldstein et al., 1963). Este grupo de investigadores encontró que la activación electrocortical inducida por histamina intravenosa se bloquea con prometafina; efecto que no atribuyeron a la liberación de esterolaminas ya que también se observó en animales tratados con fenilbenzamina, un bloqueador de las acciones estimulantes centrales de la amfetamina y de la norepinefrina.

Otro grupo de evidencias experimentales señalan que: la infusión intravenosa de histamina produce una reacción EEG de despertar, a pesar de no atravesar la barrera hematoencefálica; el efecto de vigilia se acompaña de un incremento en el primer componente de los potenciales provocados talamo-corticales e hipocampo-corticales, mientras que el segundo componente se deprime; el efecto de vigilia inducido por histamina es semejante al provocado por amfetamina; la administración intraventricular de histamina induce un efecto de desincronización EEG; los antihistamínicos, sin efectos sobre el EEG, desarrollan respuestas hipóticas con actividad polisigráfica delia y:

la concentración de una sustancia semejante a la histamina en hemodializados de conejos mantenidos despiertos por estimulación eléctrica del sistema reticular activador del mesencéfalo es mayor, mientras que es menor en hemodializados de conejos mantenidos dormidos por estimulación eléctrica del centro telámico hipodérmico. A partir de esta serie de experimentos, Monnier et al. (1970) sugirieron que el efecto de despertar de la histamina, expresada por la disminución de las actividades delta en corteza e incremento del potencial provocado telamo-cortical es mediado por el sistema reticular activador ascendente y sus proyecciones a corteza a través del tálamo intralaminar.

Por otro lado, la infusión intraventricular de histamina induce una activación cortical del EEG que está aparentemente ligada a la ocurrencia de taquicardia; pero la inyección intravenosa de mepirastina, un antihistamínico H-1, suprime la taquicardia y la activación del EEG, el cual se sustituye por una marcada sincronización (Wolf y Monnier, 1973). Este efecto concuerda con la depresión neuronal que produce la histamina al aplicarla iontóforéticamente (Haas et al., 1973).

Las similitudes entre la vía histaminérgica y la monoaminérgica sugieren que la primera también podría participar en los mecanismos de la vigilia (Scheartz et al., 1980). Es más, la histamina induce vigilia conductual, cuando se administra intraventricularmente, un efecto bloqueado por antihistamínicos H-1, lo cual indica que la histamina tiene una función en el control de la vigilia conductual y sugiere que la sedación causada por los antihistamínicos se debe al

## HISTAMINA Y SUEÑO

bloqueo del sistema de vigilia (Kalivas, 1982).

Asimismo, la identificación de una vía histaminérgica que se proyecta hacia telencéfalo y que se origina en la formación reticular mesencefálica (Garbars et al., 1974; Martin et al., 1974), la disminución del recambio de histamina por parte de hipotéticos y anestésicos (Pollard et al., 1973; Pollard et al., 1974), la inducción de vigilia EEG y conductual por administración intraventricular de histamina (Mondier et al., 1970; Wolf y Mondier, 1973; Kalivas, 1982), la sedación causada por los antihistamínicos H-1 (Coady et al., 1975; Carruthers et al., 1978), las fluctuaciones circádicas de los niveles y síntesis de histamina en cerebro (Friedman y Walker, 1968; Orr y Quay, 1975) y la presencia de receptores cerebrales H-1 (Hill et al., 1978; Uzan et al., 1979; Busch et al., 1980) son datos que sugieren que las neuronas histaminérgicas cerebrales participan en los mecanismos de la vigilia. Evidentemente se propuso que el sistema histaminérgico interviene en el balance entre la vigilia (los antihistamínicos H-1 reducen la vigilia) y el sueño de ondas lentas (los antihistamínicos H-2 aumentan las ondas lentas), en donde parece que los sistemas H-1 y H-2 tienen una función complementaria en el control de los procesos del sueño (Nicholson et al., 1985).

## ANTI-HISTAMINICOS Y SUEÑO.

## ANTIHISTAMINICOS Y SUEÑO

Es bien conocida la observación clínica de que los antihistamínicos H-1 poseen propiedades sedativas moderadas (Carruthers et al., 1978). Tanto en animales de laboratorio (Heinreich, 1953) como en el humano (Huller y Forney, 1964), estos compuestos potencian los efectos de barbitúricos.

Por medio del análisis cuantitativo del EEG se ha intentado caracterizar y medir grados de sedación; por ejemplo Goldstein et al. (1968) clasificaron las potencias sedativas de algunos antihistamínicos en voluntarios sanos: la difenhidramina y la prometacina produjeron sedación de "baja energía" (disminución de la amplitud del EEG y aumento en el coeficiente de variación), mientras que la clorfeniramina produjo sedación de "alta energía" (aumento en ambos parámetros). Es más, en estudios validaciones doble ciego, la prometacina mostró un efecto supresor del sueño MOR en relación a la dosis, con una disminución más grande con la dosis alta y un incremento en la latencia de esta fase de sueño, junto con una reducción del número de sus periodos (Rishers et al., 1975). Asimismo, se ha reportado que la difenhidramina provoca somnolencia y acorta la latencia al sueño (Rohers et al., 1984). Otros antihistamínicos, bromofeniramina, reduce el sueño MOR en el humano, lo cual se atribuyó a su actividad meclaminérgica, más que a su actividad histaminérgica (Nicholson et al., 1985).

Por otra parte, en animales de laboratorio, la prometacina incrementa el sueño de ondas lentas en una relación dosis-respuesta en el gato y las dosis altas disminuyen el sueño MOR; debido a la

disminución del número de estos episodios (Jewett, 1968; Jewett, 1971). La difenhidramina y la clorfeniramina incrementan significativamente la somnolencia, prolongan la latencia al sueño MOR y disminuyen tanto los períodos como el sueño MOR en el perro (Wauquier et al., 1981). Estos últimos investigadores atribuyeron los efectos sobre el sueño no MOR al bloqueo de los receptores H-1 cerebrales y los efectos sobre el sueño MOR a las propiedades anticolinérgicas de los antihistamínicos. Adicionalmente, la vigilia conductual inducida por histamina intraventricular se bloquea con el pretratamiento a base de difenhidramina y clorfeniramina (Kalivas, 1982).

## OBJETIVOS.

1. Identificar y caracterizar los efectos fisiológicos y conductuales que una dosis baja, una intermedia y una alta de tres antihistamínicos pudieran tener sobre el modelo del patrón de sueño-vigilia diurno de la rata.

2. Comparar los efectos que sobre el modelo mencionado pudieran producir el prototipo de varios grupos de antihistamínicos: la difenhidramina de las etanolaminas; la clorfeniramina de las alquilaminas y la propetacina de las fenotiacinas.

## PLANIFICAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS.

Por una parte, existe evidencia experimental que muestra la participación de la histamina en el proceso de activación electroencefalográfica (EEG); que se traduce en un despertar. Por otra, algunos antihistamínicos son capaces de producir un estado de sedación y de inducir sueño en el humano, lo cual se considera un efecto colateral.

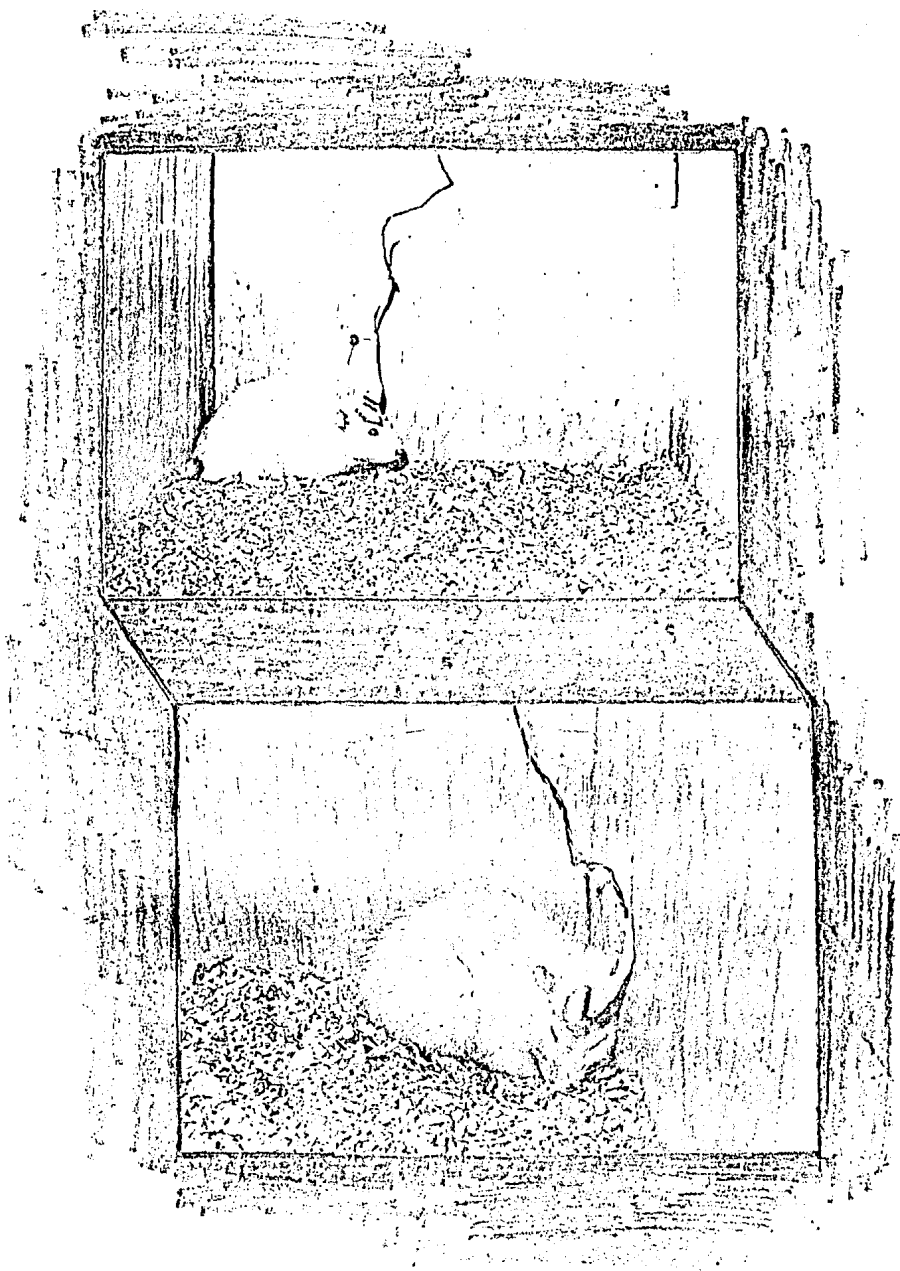
No obstante lo anterior, los estudios sistemáticos en modelos animales sobre los efectos de los antihistamínicos en los estados de la vigiliencia son escasos y con resultados inconsistentes.

Estas consideraciones suscitran las siguientes hipótesis:

1. Si la histamina provoca desincronización EEG y vigilia conductual, entonces el bloqueo de sus acciones por antihistamínicos impedirá la desincronización, o bien, inducirá sincronización EEG y sueño conductual.

2. Si los antihistamínicos H-1 muestran efectos sedantes en el hombre y provocan somnolencia y disminución del sueño MOR en el gato y en el perro, entonces producirán efectos semejantes en la rata.

3. Si el patrón de sueño-vigilia se modifica por los antihistamínicos, entonces moléculas de varios grupos químicos de estos compuestos provocarán cambios semejantes que los caractericen.





## 1. Sustancias

Las sustancias utilizadas en estos experimentos fueron: Clorhidrato de difenhidramina (Parker Davis), maleato de clorofeniramina (Schering) y Clorhidrato de prometazina (Rhône-Paulenc Pharma).

## 2. Pruebas previas

Con el propósito de seleccionar las dosis que se emplearían en los experimentos, las fármacas se diluyeron en solución salina para administrarse intraperitonealmente con dosis a dos ratas, probándose varias dosis. Esto se llevó a cabo en animales a los que no se les habían implantado electrodos. El criterio de selección de las dosis se basó en un perfil conductual brusco en el curso temporal de cuatro horas; cada diez minutos se anotó si las ratas estaban despiertas (en movimiento o quietas con ojos abiertos) o dormidas (estando con ojos cerrados) y la presencia de movimientos anormales. El vehículo se administró a razón de 1 ml/kg, mientras que las dosis empleadas de los distintos antihistamínicos fueron las siguientes: 4, 12, 30, 36 y 40 mg/kg de difenhidramina; 4, 8, 12, 24, 36 y 72 mg/kg de clorofeniramina; y 4, 8, 24 y 72 mg/kg de prometazina. Luego de las observaciones con estas dosis se escogieron las dosis de 4, 12 y 36 mg/kg de difenhidramina; 10, 30 y 60 mg/kg de clorofeniramina; y 10.

20 a 40 mg/kg de promecazina.

### 3. Animales

Se utilizaron un total de 96 ratas Wistar machos, adultos, de aproximadamente 250 g de peso, a las cuales se les implantaron electrodos a permanencia para el registro electroencefalográfico del ciclo vigilia-sueño.

### 4. Implantación de electrodos

Cada rata se anestesió con pentobarbital sódico (35 mg/kg, i.p.) y se inmovilizó del cráneo en un aparato estereotáxico. Después de rasurar la cabeza y de desinfectar la región con bexal, se hizo una incisión sobre la línea media de los planos blandos de la cabeza y se denunció la bóveda craneana. Posteriormente se hicieron tres pequeños trépanos para colocar electrodos de tornillos de acero inoxidable que solo penetraban el espesor del cráneo: uno anterior para hacer una conexión a tierra y otros dos en las regiones simétricas de la corteza parietal (2 a 3 mm de la línea horizontal); para el registro del electroencefalograma (EEG). Otros dos electrodos de alambre de cobre lacado se anclaron a los músculos antigravitatorios de la nuca, para el registro del electromiograma (EMG). Los cinco electrodos se hacen converger a un conector de plástico que se fija en forma permanente al cráneo, por medio de acrílico dental.

### 5. Registro

Los animales se colocaron en cajas individuales (cuadrados) con luz artificial; las ruedas estaban montadas en la pared de un cuarto sonoroamortiguado, también iluminado con luz artificial. Luego de cuatro días de recuperación de la cirugía, los ratas se colocaban en sus cajas con un cable de baja impedancia conectado a los electrodos por un periodo de más de veinticuatro horas con el propósito de que se acostumbraran a las condiciones experimentales. Al siguiente día se registraba el EEG o el EMG por medio de un galvanómetro Grass 79D, calibrado a 50 microvoltios de amplitud a una velocidad de 0.5 cm por segundo durante veinticuatro horas continuas (09130 a 15130 hs aproximadamente). Antes de iniciar los registros, los animales se inyectaban con el vehículo o con la solución de la dosis del antihistamínico correspondiente.

#### 6. Procedimiento experimental

Se utilizaron 32 ratas para cada sustancia, formandose cuatro grupos de ocho animales y con la ayuda de una tabla de números aleatorios, los ratas se asignaron a cuatro condiciones experimentales: vehículo, una dosis baja, una dosis intermedia o una dosis alta. La administración se hizo por vía intraperitoneal y las dosis empleadas fueron: 4, 12 o 35 mg/kg de difenhidramina; 10, 30 y 60 mg/kg de clorfeniramina; o 10, 20 y 40 mg/kg de prometazina. El vehículo fue solución salina; 1 ml/kg.

#### 7. Lectura de los registros

## MATERIAL Y METODO

Los registros se categorizaron visualmente en intervalos de un minuto y se analizaron bajo los siguientes criterios relativos: Vigilia, voltaje bajo y actividad rápida del EEG y actividad del EMG; Sueño sin movimientos oculares rápidos o sueño no MOR; voltaje alto y actividad lenta del EEG y reducción o ausencia de actividad del EMG; Sueño con movimientos oculares rápidos o sueño MOR; voltaje bajo y actividad rápida del EEG y ausencia en la actividad del EMG.

El tiempo total de sueño es la suma del sueño no MOR y sueño MOR, el tiempo de los tres estados se expresa en minutos y se obtiene la siguiente información concerniente a los estados de la vigilancia: vigilia, sueño no MOR y sueño MOR; tiempos totales, número y duración; tiempo de vigilia intermitente (tiempo en vigilia luego del primer episodio de sueño no MOR); latencias para ambas fases de sueño, cambios de fase; ciclos de sueño MOR (que entre episodios de sueño MOR no haya más de un minuto de vigilia) y porcentajes.

### 8. Perfil conductual

Cada media hora y durante las seis horas de registro, se hicieron observaciones de la conducta a través de una ventana en las cajas de registro y se anotó la postura, la apertura palpebral, la actividad locomotora y la presencia de movimientos animales de cada rata. Posteriormente se determinó la frecuencia y la proporción de animales despiertos (en movimiento o quietos con ojos abiertos) y dormidos (echados con ojos cerrados) cada media hora, obteniéndose un perfil conductual (suceso en el curso temporal) de las horas de

registro.

## 9. Análisis estadístico

Se utilizó una análisis de varianza (ANOVA) para el modelo con un criterio de clasificación y grupos independientes, seguido por una prueba de Dunnett (de dos colas) para comparar los resultados de los fármacos con el de solución salina.

## RESULTADOS.

### PERFIL CONDUCTUAL EN LAS PRUEBAS PREVIAS

Con solución salina, los animales adoptaron la posición de sueño dentro de la primera hora.

Las dosis menores de 30 mg/kg de difenidramina no causaron alteraciones aparentes y los ratas adoptaron la posición de sueño durante la primera hora. Con 36 mg/kg hubo balanceo cefálico de la cabeza y la postura de sueño se instaló cerca de las dos horas. Con 50 mg/kg hubo incremento en la actividad locomotora, marcha irregular, balanceo constante de la cabeza y la instalación de la conducta de sueño se presentó luego de las dos horas.

Las dosis menores de 30 mg/kg de clorfeniramina no causaron alteraciones aparentes y los animales adoptaron la conducta de sueño en la primera hora. Con 36 mg/kg hubo incoordinación motora con predominio en el tren posterior y la conducta de sueño se instaló luego de la tercera hora. Con 72 mg/kg hubo hiperactividad con el tren posterior de lado, balanceo continuo de la cabeza, por espacio de dos horas y la conducta de sueño se instaló hasta la cuarta hora.

Las dosis menores de 10 mg/kg de prometazina no causaron alteraciones conductuales y los animales adoptaron la conducta de sueño durante la primera hora. Con 24 mg/kg hubo inmovilidad con extremidades extendidas durante aproximadamente media hora y la

conducta de sueño se instaló luego de la segunda hora. Con 72 mg/kg hubo una inmovilidad más profundada, con las extremidades también extendidas, ojos semicerrados y la conducta de sueño no se presentó en las cuatro horas de observación.

PERFIL CONDUCTUAL CON LOS DIVERSOS TRATAMIENTOS

A. Conducta luego del testado con solución salina. El perfil conductual de los tres grupos control fué muy parecido; más de la mitad de los animales se durmió en la primera hora manteniéndose así hasta el final del registro. En general, luego de ser colocados en sus cajas, las ratas se acicalan, se lamen, se quedan quietas, se echan y se duermen. En más al hacer las observaciones conductuales, en términos de si los animales duermen o están despiertos, de las 24 ratas tratadas con solución salina (fig. 1) se observa que a la hora más de la mitad duerme, postura que van tomando la mayoría de las ratas en el transcurso del tiempo de tal manera que a la sexta hora solamente dos ratas se encontraban despiertas.

B. Conducta luego de los testados con difenidramina. (fig. 2). Con 4 y 12 mg/kg, el perfil conductual fué similar al de solución salina. Con 36 mg/kg, las ratas presentaron balanceo continuo de la cabeza por alrededor de dos horas y más de la mitad de los animales permanecieron despiertos por espacio de tres horas.

C. Conducta luego de los tratamientos con clorfeniramina. (fig. 3). Con 10 mg/kg, el perfil conductual fué parecido al de solución salina.

## RESULTADOS

Con 30 mg/kg. hubo hipermotilidad en la mayoría de las ratas y tres presentaron balanceo continuo de la cabeza en los primeros 30 minutos y predominó la proporción de animales despiertos por más de tres horas en que se igualó y luego se invirtió al final de las observaciones. La dosis de 60 mg/kg. provocó por cerca de dos horas balanceo continuo de la cabeza en todas las ratas e incluso tres se agitaban inquietas y con sobrecitos y siempre hubo un predominio de animales despiertos durante el tiempo de observación.

D. Conducta luego de los tratamientos con acetarino. (fig. 4). Con 10 mg/kg. el perfil conductual fue similar al de solución salina. Con 20 mg/kg. hubo inmovilidad en la mayoría de las ratas y tres presentaron sacudidas leves y oscilaciones de la cabeza y más de la mitad de los animales comenzaron despiertos durante dos horas, proporción que se igualó y se invirtió hasta las tres horas y media. Con 40 mg/kg. hubo una inmovilidad más prolongada en todas las ratas, cuyas extremidades permanecían extendidas, sacudían esporádicamente la cabeza y los párpados permanecían semicerrados, principalmente en las primeras tres horas de observación.

## PARAMETROS POLIGRÁFICOS

A. Cambios solidrúficos con la administración de difenidramina. Por medio del análisis de varianza se detectaron cambios significativos en los tiempos totales de vigilia y sueño, en el tiempo latencias y número de períodos de sueño no MOR y sueño MOR y en el número de



cambios de fase ( $F=8.07$ ,  $P<0.001$ ), ciclos de sueño MOR ( $F=5.40$ ,  $P<0.01$ ) y duración de los periodos de sueño MOR ( $F=4.85$ ,  $P<0.02$ ). No hubo modificaciones en el tiempo de vigilia intermitente, en el número y duración de los periodos de vigilia, ni en la duración de los periodos de sueño no MOR ( $F<1$ ,  $P>0.05$ ).

El análisis de varianza fué seguido por la prueba de Dunnett, para comparar los promedios de las tres dosis de difenhidramina con el de solución salina: la dosis alta aumentó el tiempo total de vigilia ( $P<0.001$ ) y disminuyó el tiempo total de sueño ( $P<0.01$ ) (fig. 5). Con estas dosis se disminuyeron el tiempo de sueño no MOR ( $P<0.01$ ) y el tiempo de sueño MOR ( $P<0.05$ ) (fig. 6). La latencia de sueño no MOR se alargó con la dosis alta ( $P<0.001$ ), mientras que la del sueño MOR se alargó con la dosis intermedia ( $P<0.05$ ) y con la dosis alta ( $P<0.001$ ) (fig. 7). El número de periodos de ambas fases de sueño se redujo con la dosis alta ( $P<0.01$ ) (fig. 8). El número de cambios de fase también se redujo con la dosis alta ( $P<0.01$ ), mientras que el número de ciclos de sueño MOR se incrementó con la dosis baja ( $P<0.05$ ) (fig. 9).

La distribución porcentual de los tres estados de la vigilancia muestra un incremento en la vigilia y una disminución en ambas fases de sueño con la dosis alta de 36 mg/kg (fig. 10).

B. Cambios polisistémicos con la administración de clorfeniramina. Por medio del análisis de varianza no encontramos diferencias significativas en los tiempos totales de vigilia y sueño en los

## RESULTS

tiempos, latencias y números de periodos de ambas fases de sueño, en la duración de los periodos de sueño MOR, así como en los números de cambios de fase y ciclos de sueño MOR ( $F=8.07$ ,  $P<0.001$ ). También fueron diferentes; el número( $F=7.48$ ,  $P<0.002$ ) y duración( $F=7.08$ ,  $P<0.005$ ) de periodos de vigilia y la duración de periodos de sueño no MOR( $F=5.89$ ,  $P<0.01$ ). No hubo cambios en el tiempo de vigilia intermitente( $F=0.27$ ,  $P>0.05$ ).

Posteriormente, por medio de la prueba de Dunnett, cada tratamiento de clorfeniramina se comparó con el de solución salina:

-El tiempo total de vigilia aumentó con las dosis intermedia( $P<0.01$ ) y alta( $P<0.001$ ), mientras que el tiempo total de sueño disminuyó con las dosis intermedia( $P<0.01$ ) y alta( $P<0.001$ ) (fig. 11).

-Los tiempos de sueño no MOR y sueño MOR disminuyeron al primero con las dosis intermedia( $P<0.01$ ) y alta( $P<0.001$ ) y al segundo con las dosis intermedia y alta( $P<0.001$ ) (fig. 12).

-Las latencias de ambas fases de sueño se alargaron: la de sueño no MOR con las dosis intermedia y alta( $P<0.001$ ) y la de sueño MOR con las dosis baja( $P<0.01$ ), intermedia y alta( $P<0.001$ ) (fig. 13).

-El número de periodos de vigilia se redujo con las dosis intermedia( $P<0.05$ ) y alta( $P<0.01$ ) y su duración aumentó con la dosis alta( $P<0.01$ ). El número de periodos de sueño no MOR se redujo con las dosis intermedia( $P<0.01$ ) y alta( $P<0.001$ ), mientras que su duración no se afectó. El número de periodos de sueño MOR se redujo con las dosis intermedia y alta( $P<0.001$ ) y su duración disminuyó con las dosis

intermedia( $P<0.01$ ) y alta( $P<0.001$ ) (fig. 14).

-Tanto el número de cambios de fase como el de ciclos de sueño MOR se redujeron; el primero con las dosis baja( $P<0.05$ ), intermedia y alta( $P<0.001$ ) y el segundo con estas últimas dosis( $P<0.01$ ) (fig. 15).

-En la distribución porcentual de los tres estados de la vigilia se observa como las dosis intermedia y alta aumentaron en forma progresiva la vigilia y disminuyeron ambas fases de sueño (fig. 16).

C. Cambios fisiológicos con la administración de propofol. Las dosis de 20 y 40 mg/kg indujeron un estado conductual y fisiológicamente distinto de los estados normales de la vigilia: los animales se quedaban inmóviles, con las extremidades extendidas o casi cerradas y ondas lentas que sobresalían de la actividad de fondo del sueño no MOR, junto con signos EEG de actividades leves e intermitentes (fig. 17). Se le denominó sueño lento farmacológico (SLE), con el fin de diferenciarlo del sueño no MOR en el curso temporal; este estado se estableció desde la primera hora de registro, alcanzó una duración promedio de 25 minutos, en donde se sostuvo por más de tres horas con 20 mg/kg y más de cinco horas con 40 mg/kg (fig. 18).

La comparación de los tratamientos por medio del análisis de varianza arrojó cambios significativos en los tiempos totales de vigilia y sueño, en el tiempo de sueño no MOR; latencias para ambas fases de sueño, número de periodos de los tres estados, duración de periodos de sueño MOR y cambios de fase ( $F>8.02$ ;  $P<0.001$ ). También afectó el tiempo de vigilia intermitente, tiempo de sueño MOR y

## RESULTADOS

duración de los periodos de sueño no MOR ( $F=6.10$ ,  $P<0.005$ ), ciclos de sueño MOR ( $F=5$ ,  $P<0.02$ ) y duración de los periodos de vigilia ( $F=4.13$ ,  $P<0.05$ ).

Luego del análisis de varianzas se hizo la prueba de Dunnett para comparar cada uno de los tratamientos del camuflaje contra vehículo:

-Aumentó el tiempo total de vigilia en el grupo de la dosis alta: 40 mg/kg. ( $P<0.001$ ) y disminuyó el tiempo total de sueño en los grupos de las dosis intermedia: 20 mg/kg. y alta ( $P<0.001$ ) (fig. 19).

-Disminuyeron el tiempo de vigilia intermitente en el grupo de la dosis intermedia ( $P<0.05$ ), el tiempo de sueño no MOR en los grupos de las dosis intermedia y alta ( $P<0.001$ ) y el tiempo de sueño MOR en el grupo de la dosis alta ( $P<0.05$ ). El sueño lento farmacológico se presentó con 20 mg/kg ( $81.50 \pm 5$  min) y con 40 mg/kg ( $107 \pm 7$  min) (fig. 20).

-Se alargaron las latencias de ambas fases de sueño: la de sueño no MOR en los grupos de las dosis intermedia y alta ( $P<0.001$ ) y la de sueño MOR en los grupos de las dosis baja ( $P<0.01$ ), intermedia y alta ( $P<0.001$ ). La latencia del sueño lento farmacológico fue de  $20.25 \pm 2.37$  min con 20 mg/kg y de  $23.88 \pm 5.03$  min con 40 mg/kg (fig. 21).

-Se redujo el número de periodos de vigilia en los grupos de las dosis intermedia y alta ( $P<0.01$ ), mientras que su duración aumentó en el grupo de la dosis alta ( $P<0.05$ ). Se redujo el número de periodos de sueño no MOR en los grupos de las dosis intermedia y alta ( $P<0.001$ ) y

## RESULTADOS

su duración disminuyó en el grupo de la dosis alta ( $P < 0.05$ ). Se redujo el número de periodos de sueño MOR en los grupos de las dosis intermedia ( $P < 0.01$ ) y alta ( $P < 0.001$ ) y su duración disminuyó en el grupo de la dosis alta ( $P < 0.001$ ). El número de periodos de sueño lento farmacológico fue de  $13.50 \pm 1.36$  con 20 mg/kg y de  $27.75 \pm 1.89$  con 40 mg/kg, mientras que su duración fue de  $6.50 \pm 0.29$  min y  $3.58 \pm 0.47$  min con 20 y 40 mg/kg, respectivamente. (fig. 22).

-Se redujo el número, tanto de los cambios de fase como el de ciclos de sueño MOR; los primeros, en los grupos de las dosis intermedia y alta ( $P < 0.001$ ) y los segundos, en el grupo de la dosis alta ( $P < 0.01$ ) (fig. 23).

-La distribución porcentual de los tres estados en el grupo tratado con solución salina fue de 24% para la vigilia total, 49% para el sueño no MOR y 5% para sueño MOR. En el grupo tratado con 10 mg/kg fue de 35% para vigilia total, 70% para sueño no MOR y 5% para sueño MOR. En el grupo tratado con 20 mg/kg fue de 34% para vigilia total, 40% para sueño no MOR, 2% para sueño MOR y 22% para el sueño lento farmacológico. En el grupo tratado con 40 mg/kg fue de 50% para vigilia total, 18% para sueño no MOR, 0% para sueño MOR y 32% para el sueño lento farmacológico (fig. 24).

Si hacemos un resumen de los efectos de difenhidramina (DEH), clorfeniramina (CEA) y prometazina (PMT) sobre las variables del sueño, podemos decir que las dosis altas de los tres antihistamínicos aumentaron la vigilia, mientras que las dosis intermedias de CEA y PMT y las dosis altas de los tres compuestos disminuyeron ambas fases de

## RESULTADOS

sueño. Las dosis intermedias de CFA y PNT y las dosis altas de los tres fármacos alargaron la latencia de sueño en MOR, mientras que la dosis baja de PNT y las dosis intermedias y altas de los tres antihistamínicos alargaron la latencia de sueño MOR. Las dosis altas de CFA y PNT redujeron el número de períodos de vigilia, pero solo la dosis alta de CFA aumentó su duración. Las dosis intermedias de CFA y PNT y las altas de los tres compuestos redujeron el número y la duración de ambas fases de sueño; el número de cambios de fase y de ciclos de sueño MOR. Finalmente, la distribución porcentual reflejó un aumento en la vigilia y una disminución en ambas fases de sueño con las dosis intermedias de CFA y PNT y las altas de los tres antihistamínicos.

# VEHICULO

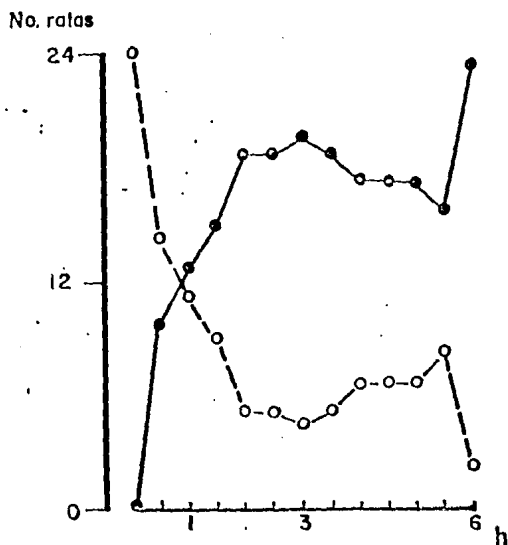


FIG. 1. Muestra el número de ratas despiertas (O) y dormidas (●) durante 6 horas. Los datos corresponden a los tres grupos control que recibieron solución salina. Nótese que después de una hora hay una proporción de más del 50% de los animales dormidos que se mantiene así mientras dura el experimento.

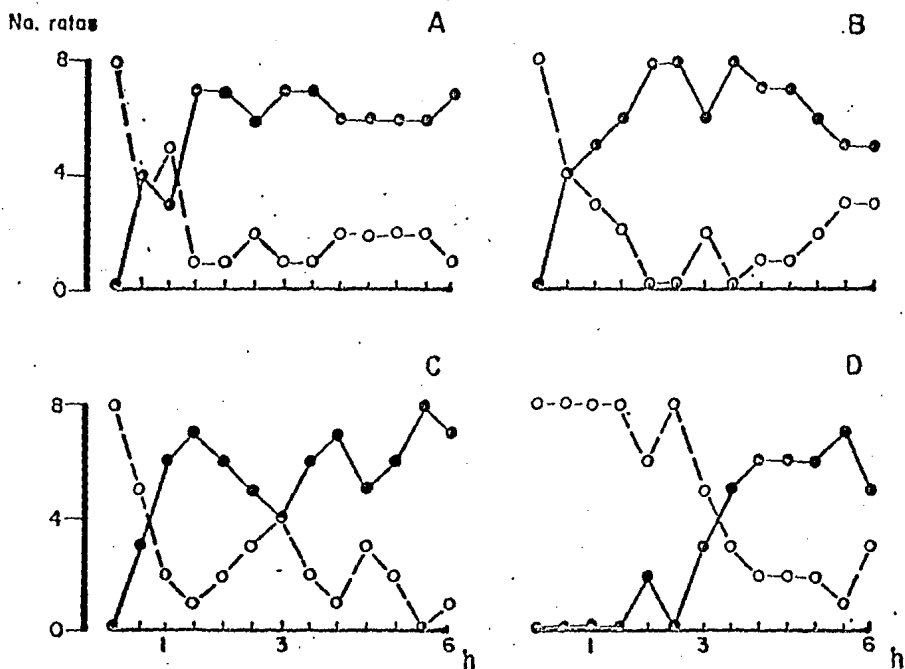
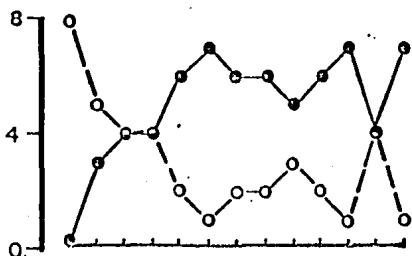


FIG. 2. Muestra el número de ratas despiertas (○) y dormidas (●) en el curso de 6 horas luego de administrar vehículo (A), 4 mg/kg (B), 12 mg/kg (C) y 36 mg/kg (D) de difenhidramina. Con la dosis alta hubo una mayor proporción de animales despiertos por más de tres horas.

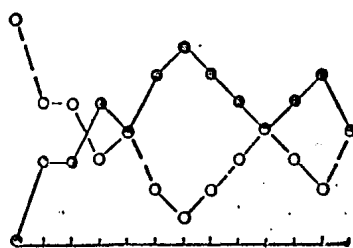


No. ratas

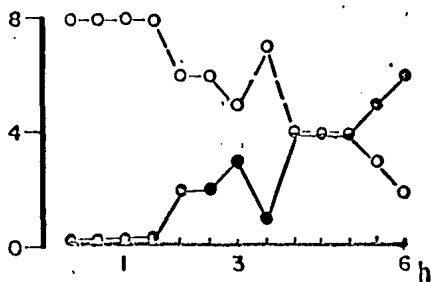
A



B



C



D

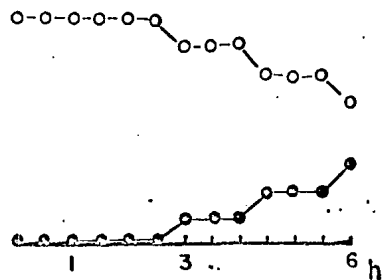


FIG. 3. Muestra el número de ratas despiertas (O) y dormidas (●) en el curso de 6 horas luego de administrar vehículo (A), 10 mg/kg (B), 30 mg/kg (C) y 60 mg/kg (D) de clorfeniramina. Con la dosis intermedia predominaron los animales despiertos por más de 3 horas y con la dosis alta durante toda la sesión.

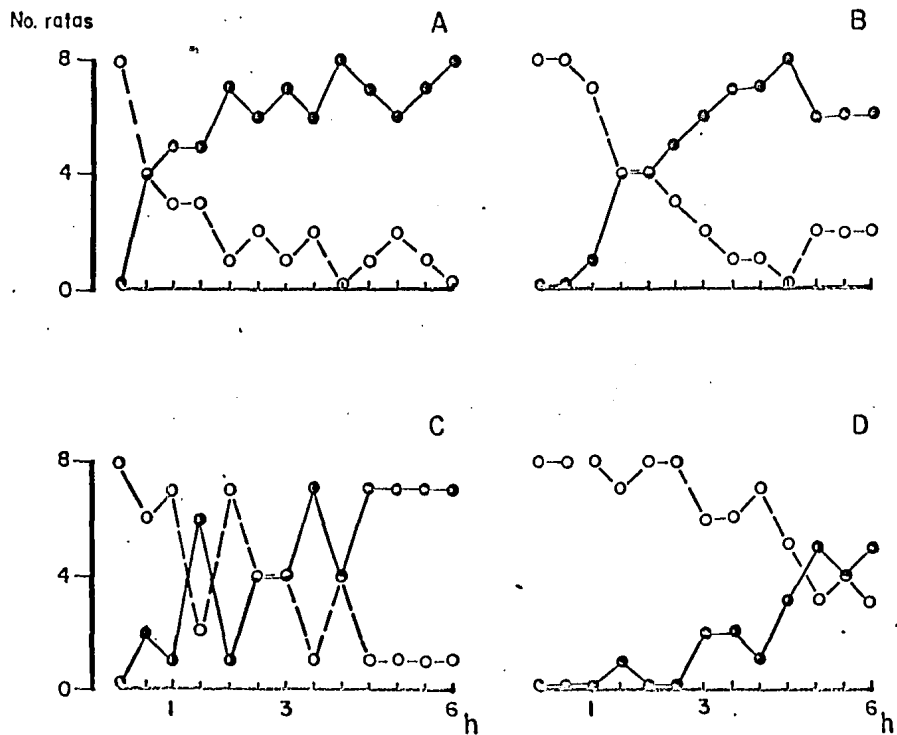


FIG. 4. Muestra el número de ratas despiertas (O) y dormidas (●) en el curso de 6 horas luego de administrar vehículo (A), 10 mg/kg (B), 20 mg/kg (C) y 40 mg/kg (D) de prometecina. La dosis intermedia desorganizó la conducta de sueño y con la dosis alta la proporción de animales despiertos fue mayor por más de 4 horas.

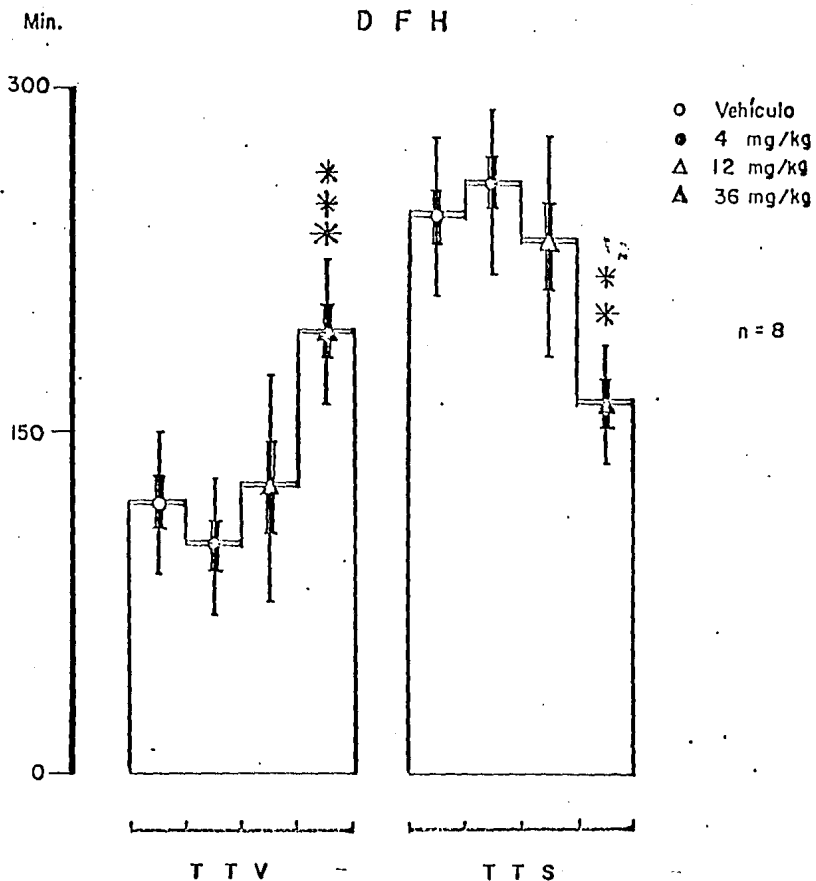


FIG. 5. Efecto de difenhydramina (DFH) sobre el tiempo total de vigilia (TTV) y sueño (TTS). Cada punto corresponde a los promedios (D.E. y E.E.), estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

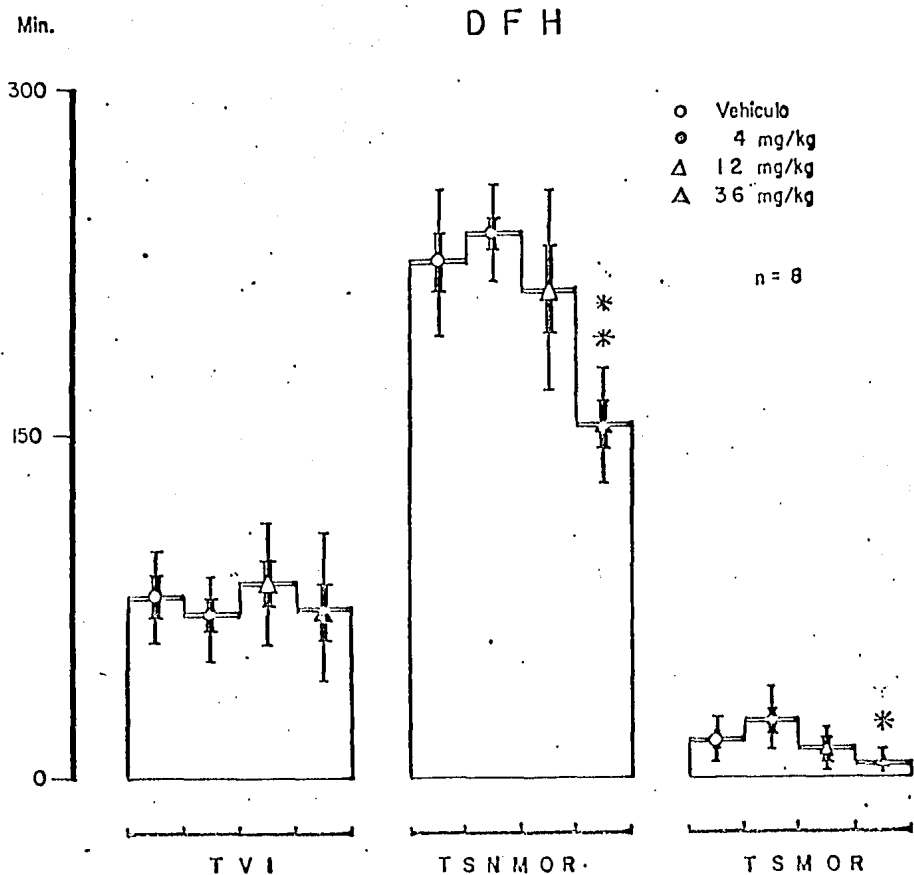


FIG. 6. Efecto de difenhidramina (DFH) sobre el tiempo de vigilia intermitente (TVI), tiempo de sueño no MOR (TSNMOR) y tiempo de sueño MOR (TSMOR). Cada punto corresponde a los promedios (D.E. y F.F.), estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianzas con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

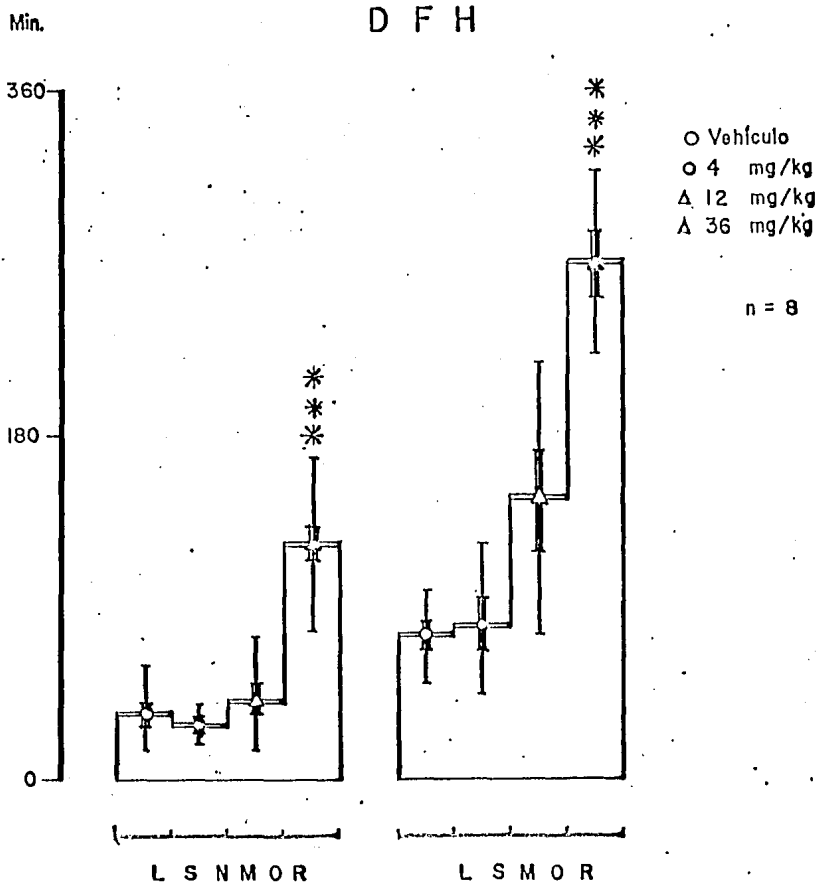


FIG. 7. Efecto de difenhidramina (DFH) sobre las latencias de sueño no MOR (LSNMOR) y sueño MOR (LSMOR). Cada punto corresponde a los promedios (D.E. Y E.E.); estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

# D F H

No./6h

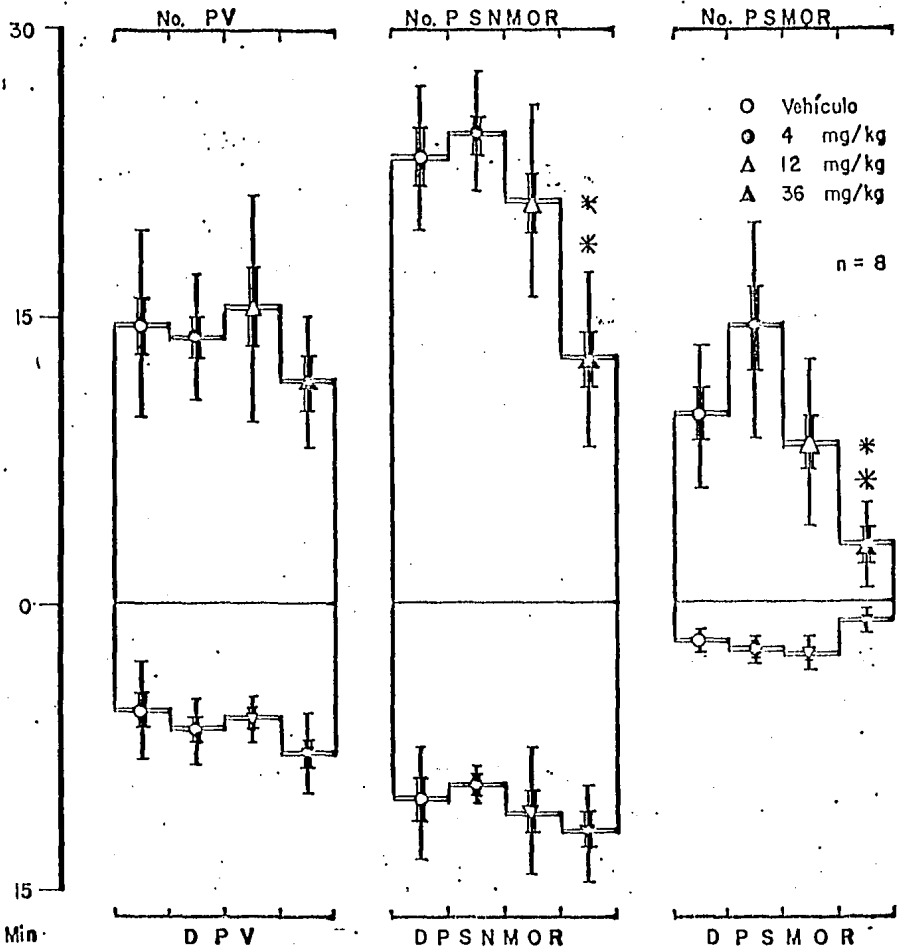


FIG. 8. Efecto de difenhidramina (DFH) sobre el número y duración de periodos de vigilia (NoPV, DPV), de sueño no MOR (NoPSNMOR, DPSNMOR) Y SUEÑO MOR (NoPSMOR, DPSMOR). Cada punto corresponde a los promedios (M.E. Y E.E.); estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001.

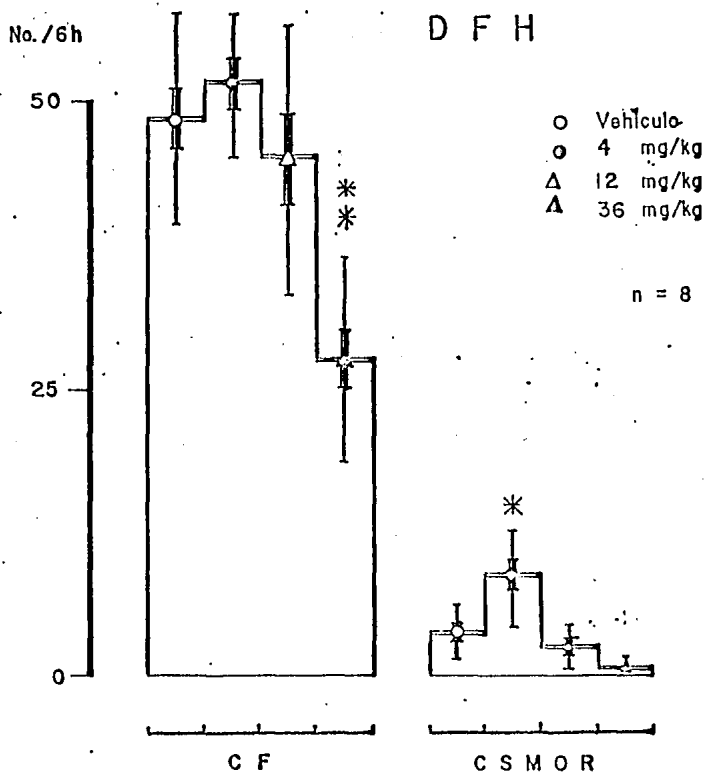


FIG. 9. Efecto de difenhydramina (DFH) sobre el número de cambios de fase (CF) y ciclos de sueño MOR (CSMOR). Cada punto corresponde a los promedios (M.F. Y E.E.); estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

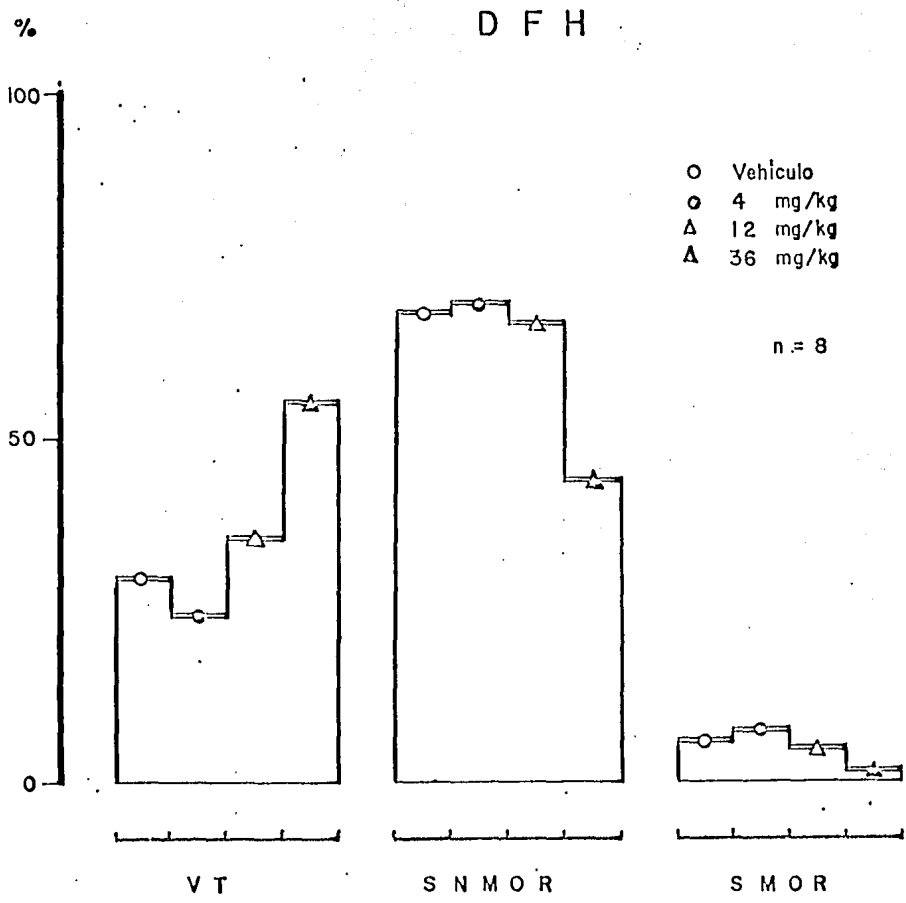


FIG. 10. Muestra la distribución porcentual de la vigilia total (VT), sueño no MOR (SNMOR) y sueño MOR (SMOR) luego de la administración de vehículo y difenhidramina (DFH). Se observa como la dosis alta incrementa la vigilia y disminuye ambas fases de sueño.



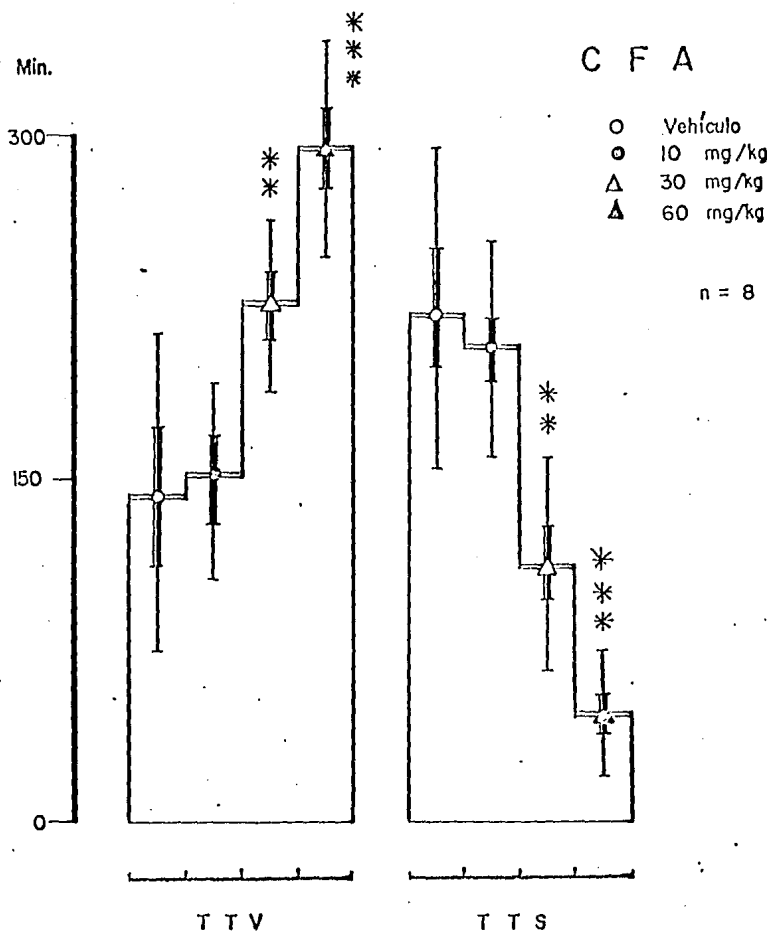


FIG. 11. Efecto de clorfeniramina (CFA) sobre los tiempos totales de vigilia (TTV) y sueño (TTS). Cada punto representa los promedios (S.E. y E.E.) que se compararon al del vehículo utilizando un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

# C F A

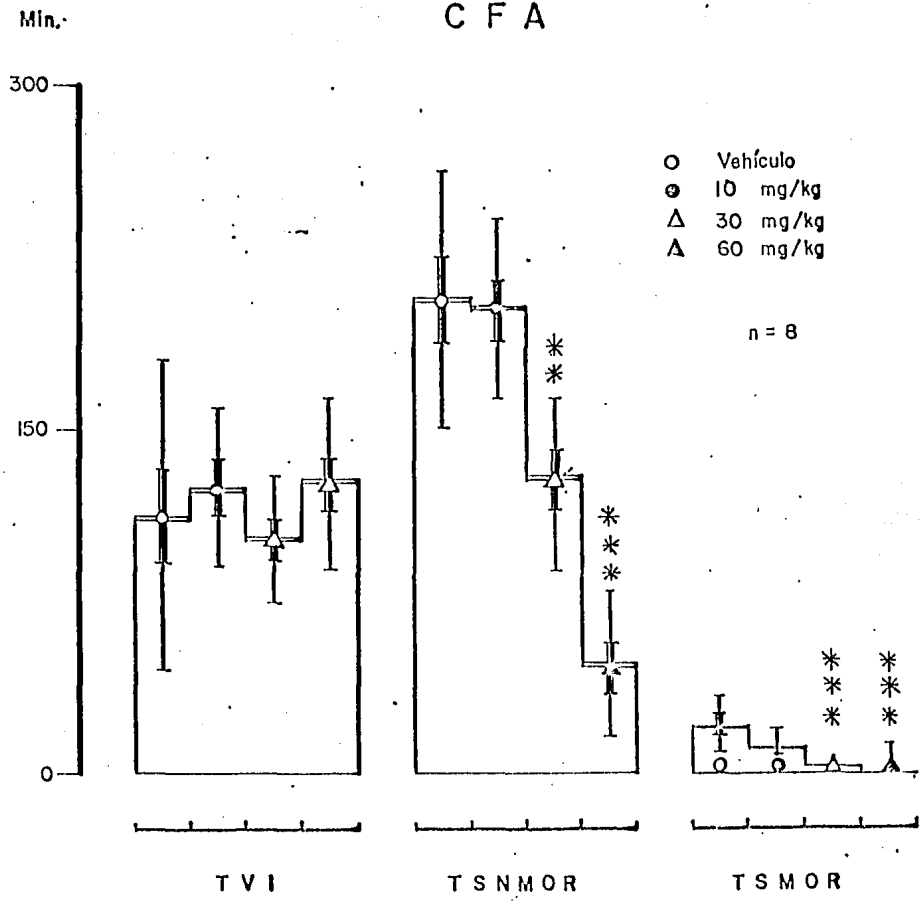


FIG. 12. Efecto de clorfeniramina (CFA) sobre los tiempos de vigilia intermitente (TVI), sueño no MOR (TSNMOR) y sueño MOR (TSMOR). Cada punto representa los promedios (D.F. Y E.E.) que se compararon al del vehículo utilizando un análisis de varianza con un criterio de clasificación seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ .

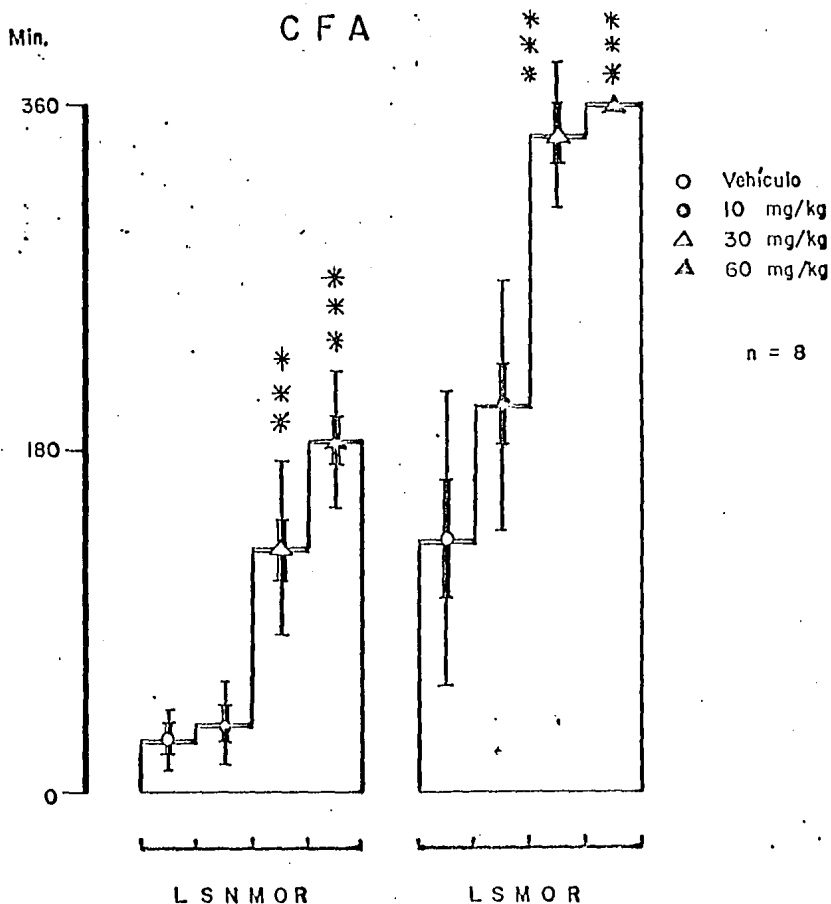


FIG. 13. Efecto de clorfeniramina (CFA) sobre las latencias de sueño no MOR (LSNMOR) y sueño MOR (LSMOR). Cada punto representa los promedios (M.E. Y E.E.) que se compararon al del vehículo utilizando un análisis de varianzas con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001.

No./6h

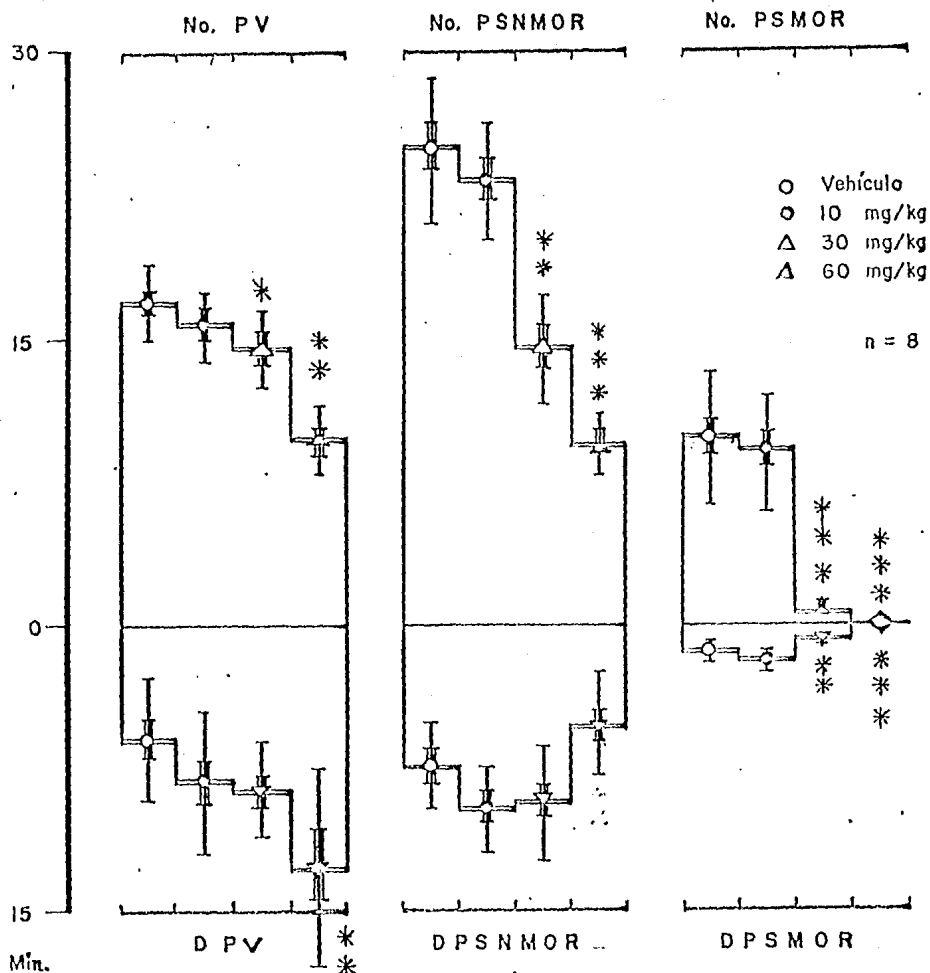


FIG. 14. Efecto de clorfeniramina (CFA) sobre el número y duración de periodos de vigilia (NoPV, DPV), de sueño no MOR (NoPSNMOR, DPSNMOR) y sueño MOR (NoPSMOR, DPSMOR). Cada punto representa los promedios (D.E. Y F.F.) que se compararon al del vehículo utilizando un análisis de variancia con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

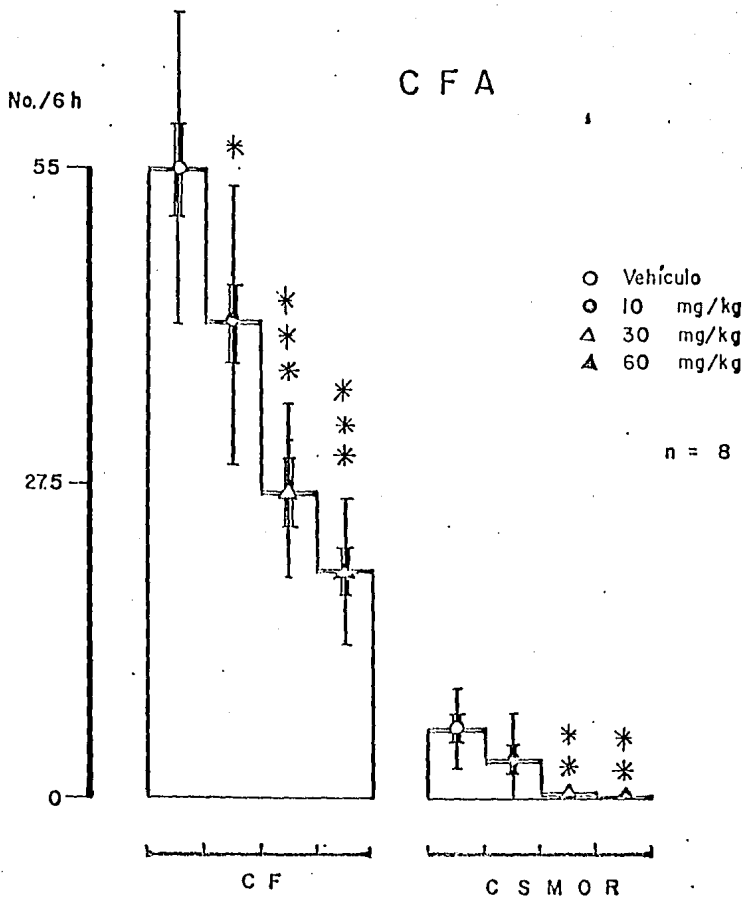


FIG. 15. Efecto de clorfeniramina (CFA) sobre los números de cambios de fase (CF) y de ciclos de sueño REM (CSMOR). Cada punto representa los promedios (D.E. Y F.F.) que se compararon al del vehículo utilizando un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

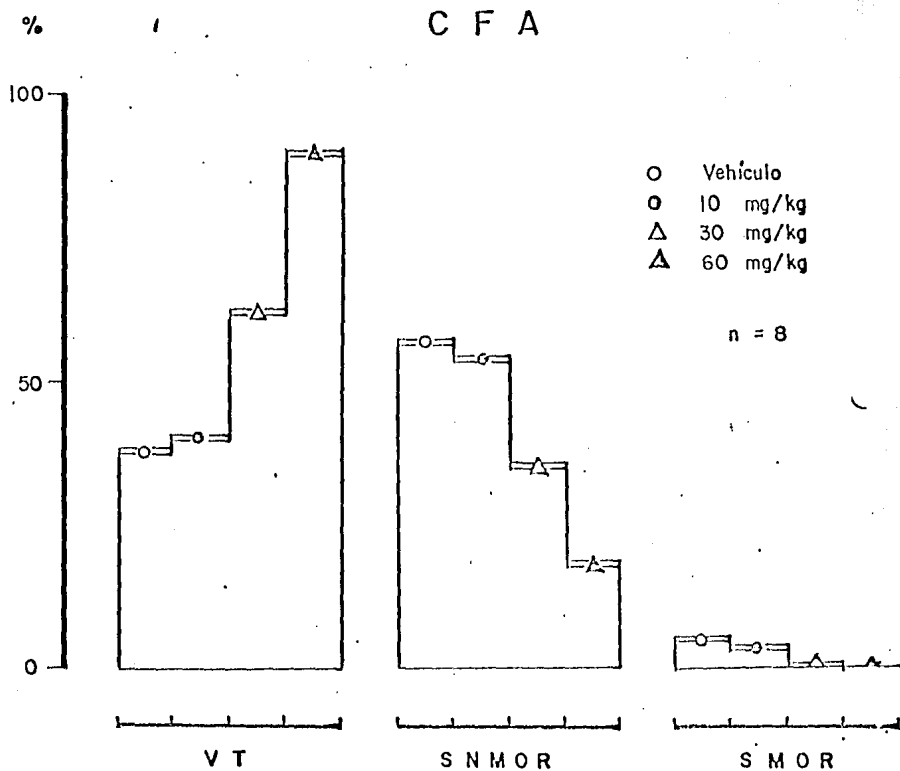


FIG. 14. Muestra la distribución porcentual de la vigilia total (VT), sueño no MOR (SNMOR) y sueño MOR (SMOR) luego de administrar vehículo y clorfeniramina (CFA). Las dosis intermedia y alta incrementaron la vigilia y disminuyeron ambas fases de sueño.

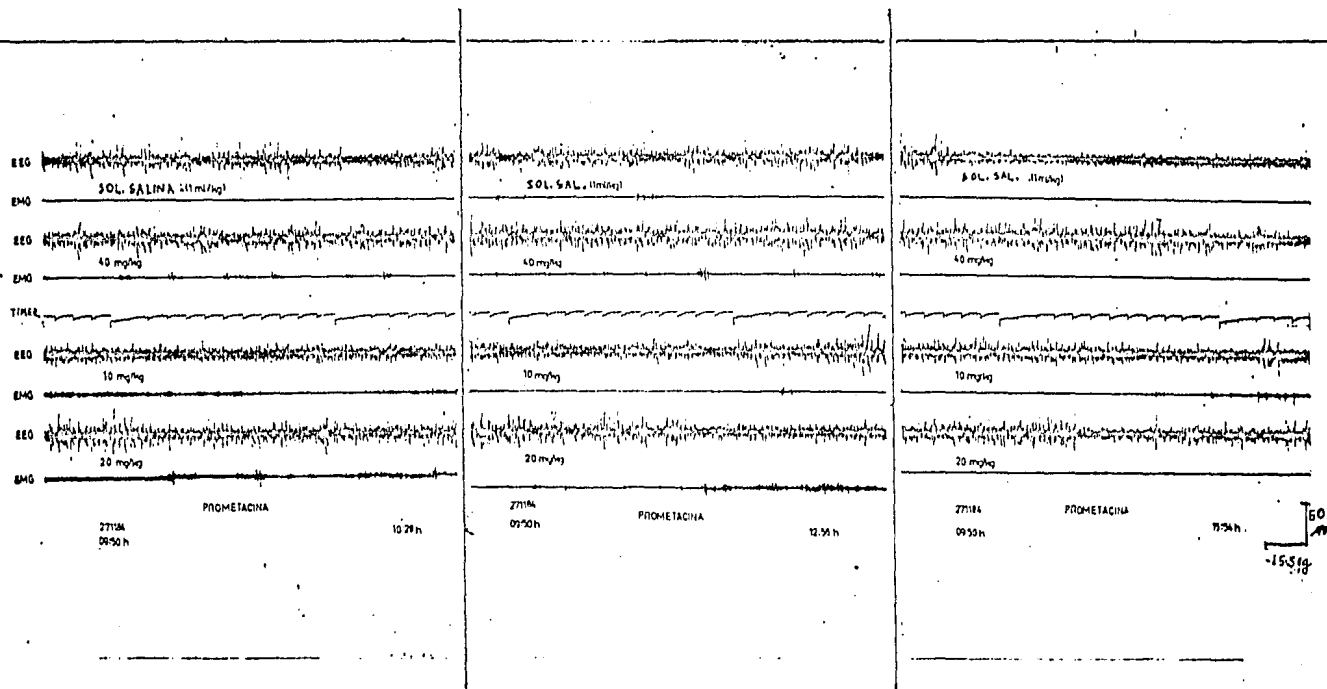


Fig. 17. Se presentan tres muestras de registro poligráfico a las 10:28, 12:56 y 15:54 hrs. luego de administrar solución salina y tres dosis de Prometacina (PMT). Las dosis de 20 y 40 mg/kg indujeron un estado caracterizado por ondas lentas en el EEG y sacudidas en el EMG, denominado sueño lento farmacológico (SIF), que se observa en las muestras de las 10:28 y 12:56 hrs.

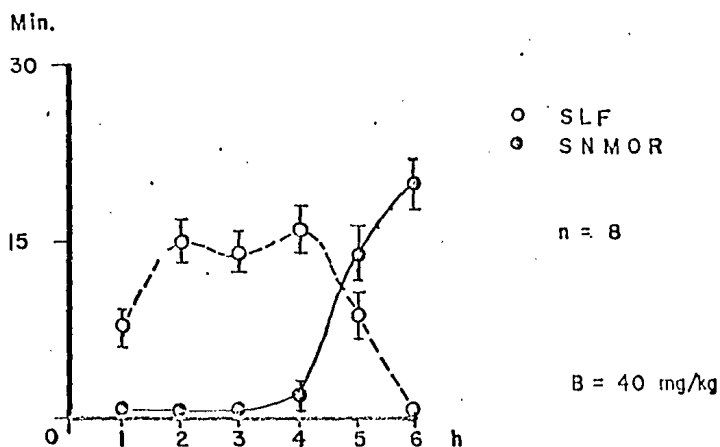
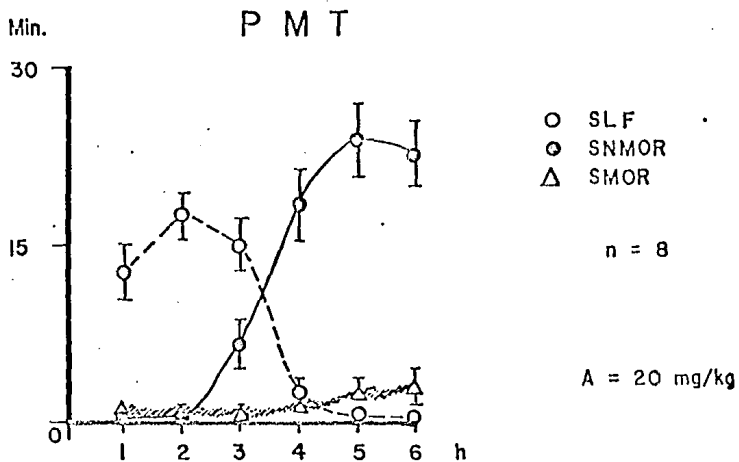


FIG. 19. Promedio (F.E.) de tiempo en minutos de sueño lento farmacológico (SLF) (○), sueño no MOR (SNMOR) (○) y sueño MOR (SMOR) (△) en el curso de 6 horas, con 20 mg/kg (A) y 40 mg/kg (B) de prometacina (PMT). El SLF aparece desde la primera hora; alcanza una meseta de alrededor de 15 minutos en donde permanece por 3 horas con la dosis intermedia y por 4 horas con la dosis alta; el SNMOR aparece de manera inversa y la dosis alta abolió el SMOR.



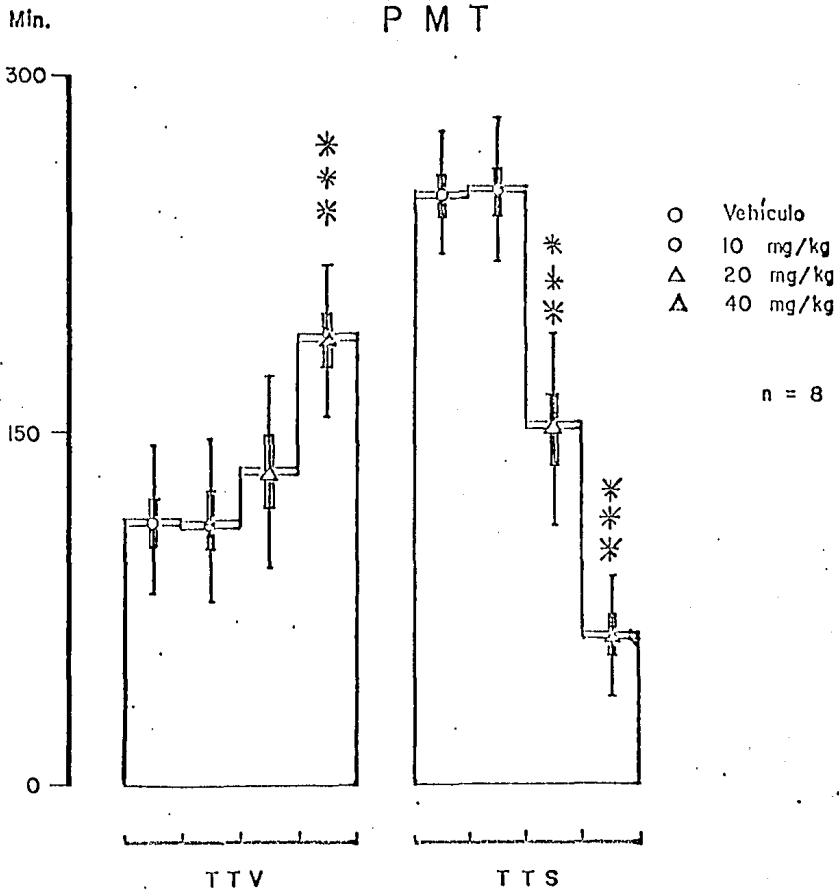


FIG. 19. Efecto de prometacina (PM) sobre los tiempos totales de vigilia (TTV) y sueño (TTS). Cada punto indica el promedio (D.E. Y F.F.) de los tratamientos; estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

FIG. 20. Efecto de prometazina (PMT) sobre los tiempos de vigilia intermitente (TVI), sueño no MOR (TSNMOR), sueño lento farmacológico (TSLF) y sueño MOR (TSMOR). Cada punto indica el promedio ( $\pm$ D.E. y F.E.) de los tratamientos; estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

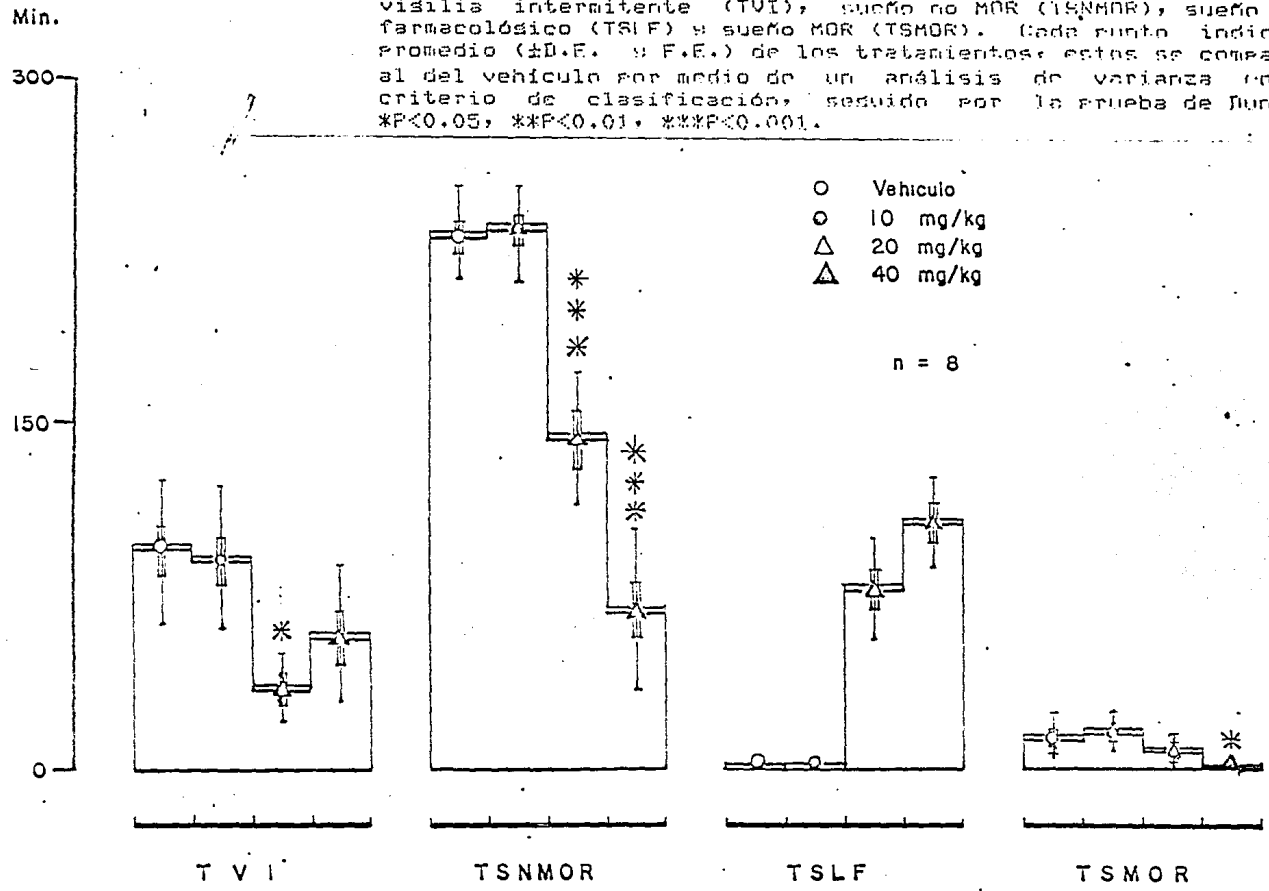


Fig. 20

FIG. 20. Efecto de prometacina (PMT) sobre los tiempos de vigilia intermitente (TVI), sueño no MOR (TSNMOR), sueño lento farmacológico (TSLF) y sueño MOR (TSMOR). Cada punto indica el promedio (±D.E. y F.E.) de los tratamientos; estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

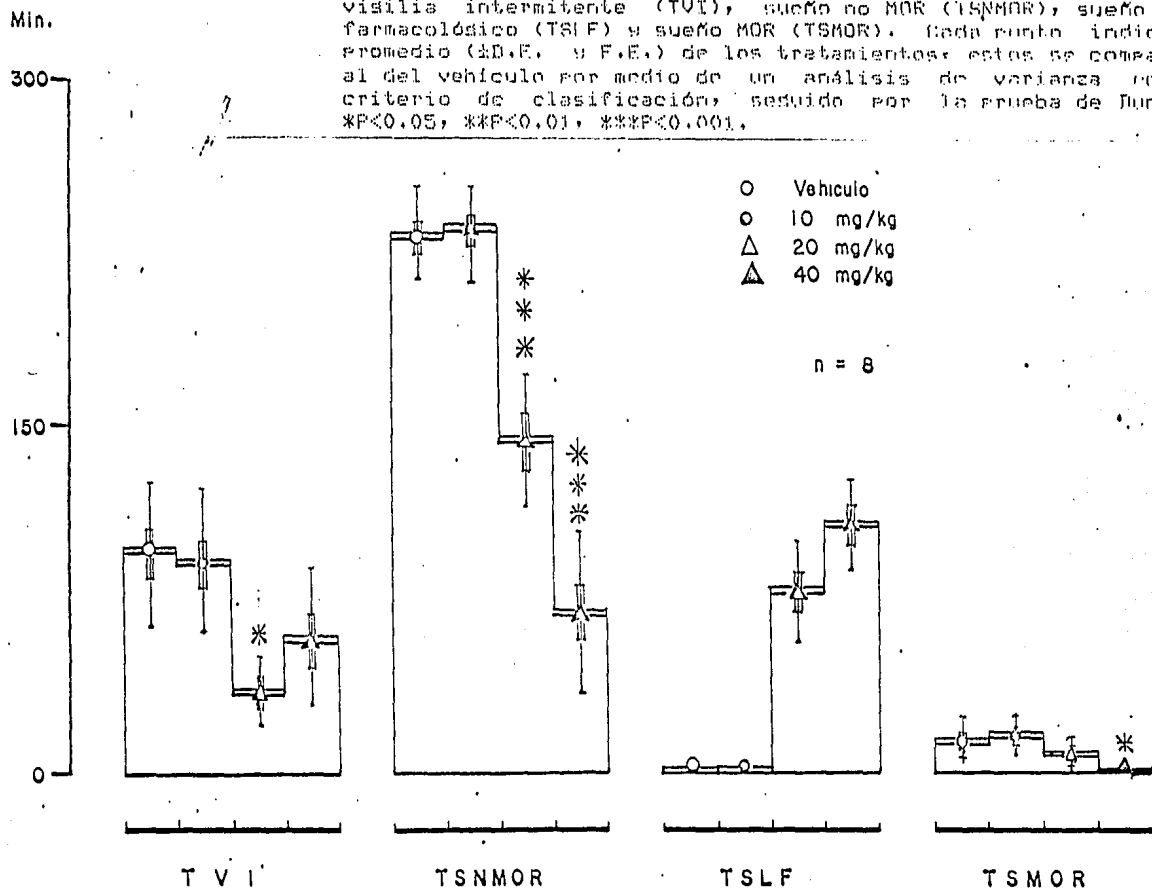


Fig. 20

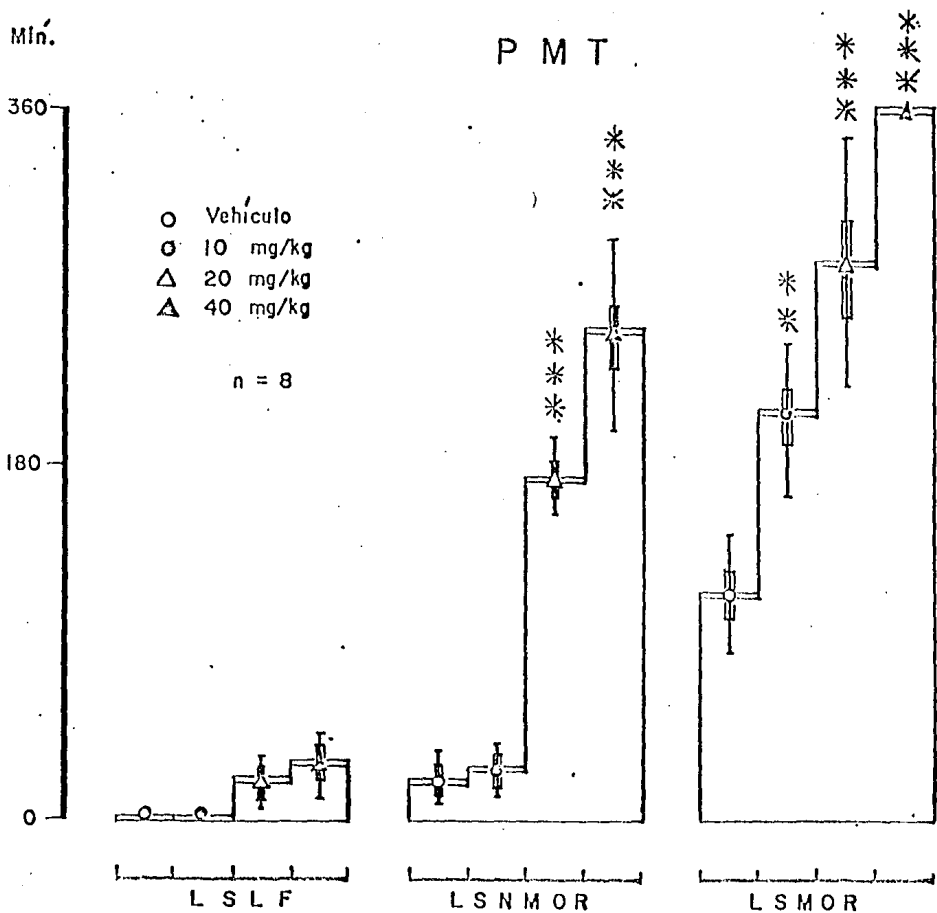
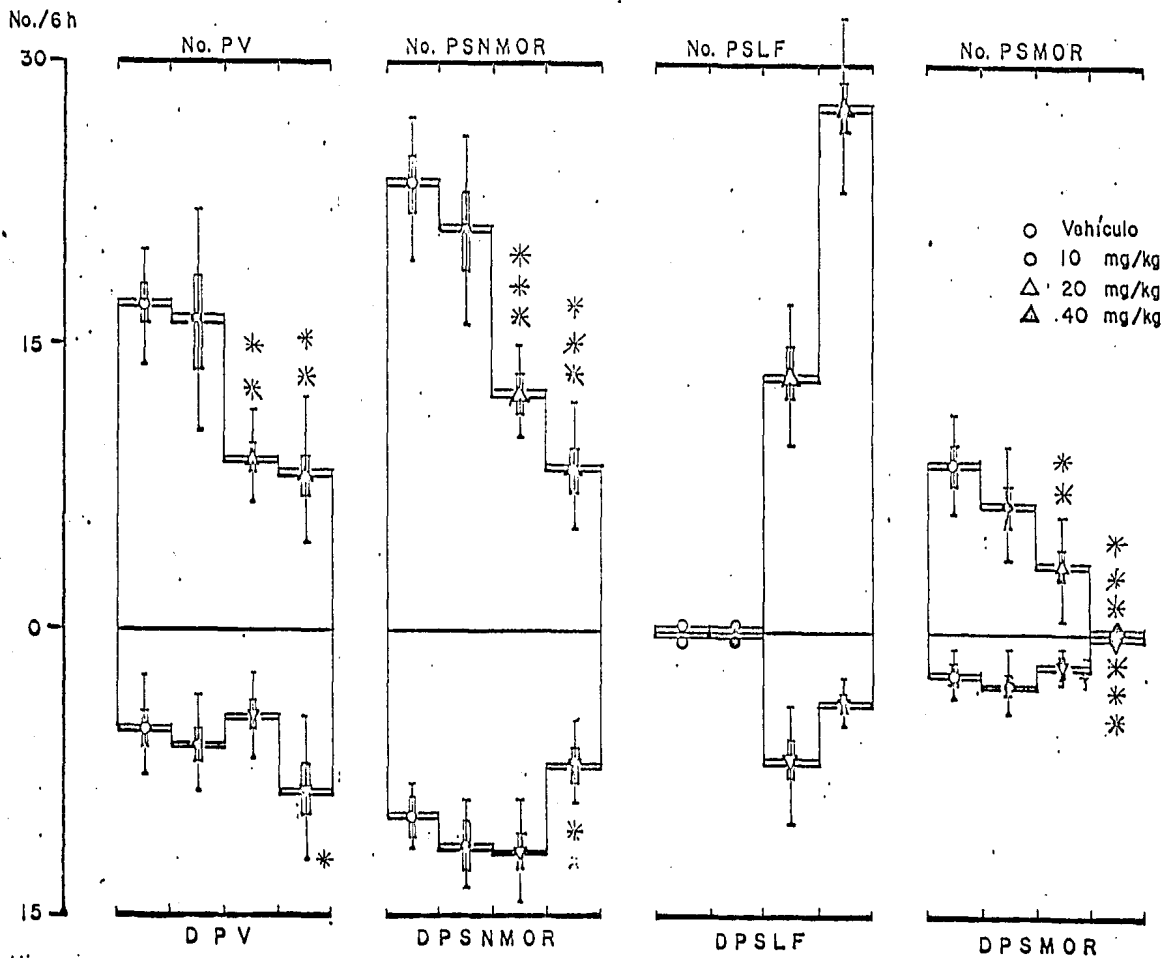


FIG. 21. Efecto de prometazina (PMT) sobre las latencias de sueño lento farmacológico (LSLF), sueño no MOR (LSNMOR) y sueño MOR (LSMOR). Cada punto indica el promedio ( $\pm$ D.E. y E.F.) de los tratamientos; estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

# P R O M E T A C I N A .



Min. Fig. 22

FIG. 22. Efecto de prometacina (PMI) sobre el número y duración de periodos de vigilia (NoPV, DPV), sueño no MOR (NoPSNMOR, DPSNMOR), sueño lento farmacológico (NoPSLF, DPSLF) y sueño MOR (NoPSMOR, DPSMOR). Cada punto indica el promedio (±D.E. y E.E.) de los tratamientos; estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett; \*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001.

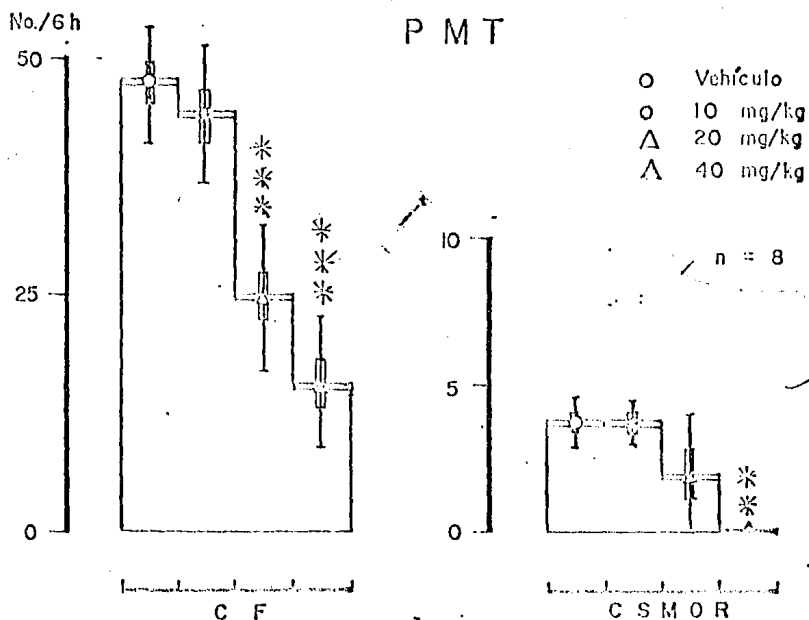


FIG. 23. Efecto de prometacina (PMT) sobre el número de cambios de fase (CF) y ciclos de sueño NREM (CSMOR). Cada punto indica el promedio ( $\pm$ D.E. F.E.) de los trescientos, estos se compararon al del vehículo por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación, seguido por la prueba de Dunnett: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

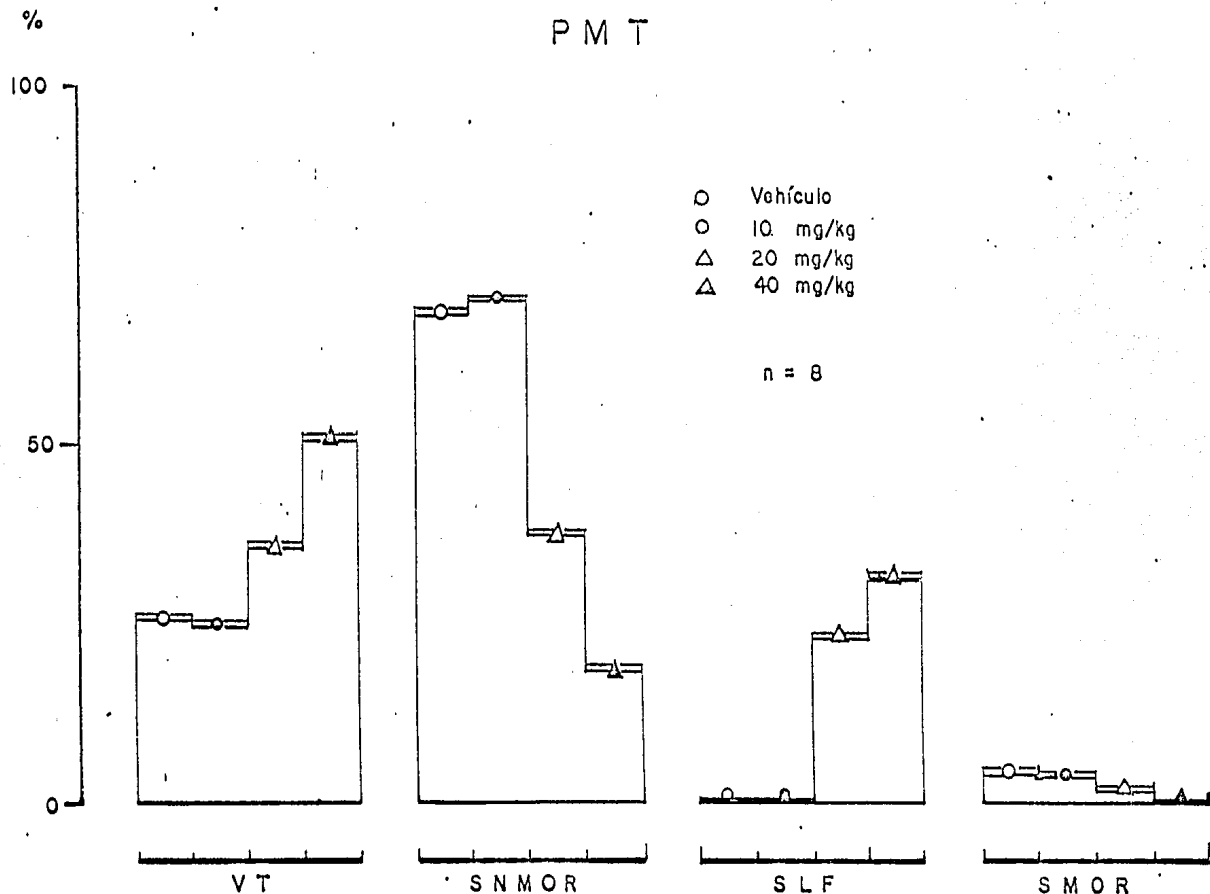


Fig. 24. Distribución porcentual de vigilia total (VT), sueño no MOR (SNMOR), sueño lento farmacológico (SLF) y sueño MOR (SMOR) luego de la administración de vehículo y Prometacina (PMT). Se observa un incremento gradual en la vigilia y una disminución, también gradual, en ambos estados de sueño con respecto a la dosis. El SLF ocupó el 22% con la dosis intermedia y el 32% con la dosis alta.



## DISCUSION.

El análisis polidríptico y la observación directa de la conducta muestran que las dosis estudiadas de los antihistamínicos H<sub>1</sub> provocaron un incremento en la vigilia y una disminución en el sueño, concomitantemente con cambios conductuales.

## MODIFICACIONES CONDUCTUALES.

Basados en las pruebas previas, se seleccionaron las dosis inferiores a aquellas que provocaron alteraciones conductuales muy marcadas, calificadas como letales. El rango de dosis empleado fue suficiente al que induce efectos marcados en animales de experimentación. En el ratón (*Rattus norvegicus*) de 20 a 30 mg/kg de difenhidramina u clorfeniramina aumentan la actividad locomotora, en cambio 30 mg/kg de propetina la disminuyen (Bardó et al., 1981). Las dosis altas empleadas son aproximadamente 10 veces mayores que las dosis letales medias (Stechow, 1983). Las dosis altas no provocaron efectos sedantes, aunque se ha reportado que la clorfeniramina y la propetina potencian a la morfina en la rata a dosis de 10 mg/kg i.v. en la rata (Joni, 1966; Issac y Balke, 1967) y que de 10 a 30 mg/kg i.v. las tres fármacos empleadas potencian a los barbitúricos (Helmreich, 1984) e inhiben la conducta suicida en la rata (Burnett et al., 1969). También se reportó que 20 mg/kg de difenhidramina o clorfeniramina, vía i.v., bloquea la conducta de vigilia inducida por histamina intracerebral en la rata (Kulivac, 1982).

En los animales utilizados en los experimentos las dosis altas de difenidramina (DFH) o clorfeniramina (CFA) inducían una estimulación del SNC, evidenciada por hiperactividad, incoordinación motora y balanceo continuo de la cabeza. Por otra parte la dosis alta de prometacina (PMT) disminuía el SNC, evidenciada por inactividad prolongada, extremidades extendidas, ojos cerrados y aperiodicas leve y esporádicas de la cabeza.

Los efectos excitatorios de las piperazines han sido documentados en varias especies animales (Lauri, 1947); en ratas (Malmstedt, 1953), ratón y gato (Seth y Sowers, 1959) y estornos (Gruen y Harper, 1965; Bennett et al., 1969; Ruzic et al., 1981). En menor grado las antihistamínicas potencian los efectos excitatorios de la noradrenalina en la rata (Gruen, 1968). Un efecto en el tiempo espacio selección cuando se usa difenidramina o dosis terapéuticas (Lillianfeldt et al., 1974; Greenberg et al., 1978). Este efecto puede ser el caso de dosis utilizadas en los animales con la DFH y la CFA que fue de 20 a 30 mg/kg (i.v.) sienten que en el humano las dosis usadas son de 25 a 50 mg de DFH (oral).

En cuanto a los efectos depresores causados por las dosis de 20 y 40 mg/kg de prometacina (PMT), estos concuerdan con las evidencias de que las dosis altas de fenotiazínicos producen inmovilidad prolongada con posturas anormales, afectan el tono muscular, producen atáxis estabral y disminuyen la actividad locomotora espontánea en varias especies animales, incluida la humana (Mintzer, 1947; Baldeasarini, 1980; Rozó et al., 1981).

Aunque los tres fármacos condicionan la estructura conductual básica, sus acciones, los efectos excitatorios de la DPH y DPA y los depresores de la EHT pueden tener relación con la estructura química de estos compuestos. La última tiene la estructura tricyclica de las fenotiazinas y los dos primeros tienen dos anillos.

Por otro lado, no puede descartarse la posibilidad de que los efectos observados tengan relación con las diferencias de especie.

Los tres antihistamínicos utilizados en estas pruebas produjeron sobre la conducta de sueño. En efecto, se retrasó la instalación de la misma por alrededor de 4 horas, sobre todo con las dosis altas. Las dosis bajas tendieron a disminuir la instalación de la conducta de sueño y particularmente la clorfeniramina actuó en oposición a la acción de las otras dosis. A pesar de 30 mg/kg y durante todo el registro con 60 mg/kg probablemente por las dosis empleadas y a causa de un componente estimulante central que puede llevar a efectos excitatorios.

De estos resultados se deduce que las alteraciones en la conducta se debieron a efectos tóxicos que contribuyeron a la instalación de la conducta de sueño aunque la proporción indujo un patrón conductual interpretado como sedación. Cabe señalar que el perfil conductual obtenido aquí no es suficiente para establecer si estos fármacos algún efecto sobre los mecanismos del sueño y solamente se utilizó para intentar una correlación paralela de los estados registrados por el polígrafo.

## ALTERACIONES POLIGRAFICAS.

Los datos obtenidos muestran que la difenhidramina (DHF), la clorfeniramina (CFA) y la prometacina (PMI) inducen cambios semejantes sobre el ciclo vigilia-sueño de la rata. En general, aumentaron el tiempo de vigilia y disminuyeron el tiempo total de varias medidas poligraficamente. La alteración del sueño se debió a una reducción en la duración tanto del sueño en NOR como del REM. La prolongación de las latencias entre ambos estados de sueño refleja principalmente estas reducciones. Además, la reducción en el número de periodos de sueño NOR y el acortamiento en la duración de los mismos son factores que contribuyen a la disminución de esta fase. Con estas características se modificaron aún con los dosis de 30 mg/kg de clorfeniramina y 20 mg/kg de prometacina, esto significa que en la ratas, donde el sueño de vigilia poligrafica, los antihistamínicos de referencia afectan al sueño, principalmente al sueño NOR.

La disminución en el número de cambios de fase y de ciclos de sueño NOR son en evidencia la propiedad de los antihistamínicos para alterar la organización del ciclo vigilia-sueño. Se ha sugerido que el alargamiento en la latencia de sueño es un factor que determina el número de ciclos de sueño NOR e influye en la organización del sueño (Merica y Gaillard; 1985). En estos resultados ocurre un alargamiento de la latencia de sueño y una desorganización del ciclo.

Los cambios producidos por la clorfeniramina y la prometasina sobre el número y duración de los periodos de sueño en MRS muestra diferencias en la susceptibilidad de estos parámetros. En efecto, las dosis intermedias de ambos antihistamínicos reducen el número de periodos, pero aparece un aumento en la duración promedio de los mismos, lo que puede interpretarse como una manifestación de compensación que mantendría la integridad del ciclo. La afectación de ambos parámetros con las dosis altas de estos fármacos indicaría una alteración menos selectiva de los ciclos.

La tendencia, no significativa, a disminuir la vigilia y aumentar el sueño mostrada con las dosis de 4 mg/kg de difenhidramina desaparece cuando se incrementa el número de animales en el análisis poligráfico (Urquiza y Rojas-Ramírez, 1985; ver anéndice II). Lo cuanto a los resultados con clorfeniramina, estos fueron similares a los obtenidos con este fármaco a dosis de 9, 27 y 81 mg/kg (Rojas-Ramírez y Urquiza, 1985; ver anéndice III).

La disminución del sueño REM también se observa en otras especies animales: en el gato con prometasina (Jewett, 1969; Jewett, 1971); en el perro con difenhidramina y clorfeniramina (Mauger et al., 1981); y en el humano con prometasina (Richards et al., 1975). Este efecto se ha reportado con otros antihistamínicos como el metopirileno (Kales et al., 1971) y bromfeniramina (Nicholson et al., 1985). Asimismo, tanto Jewett (1971) como Richards et al., (1975) observaron un efecto en relación a la dosis con prometasina, como ocurrió en este trabajo y como parece ser el caso de numerosos psicofármacos.

Por otra parte, la prometacina indujo un patrón EEG de ondas lentas y altas, que se denominó sueño lento farmacológico (SLF), que no fué posible correlacionar con un efecto conductual de sueño o vigilia. El SLF podría compararse al que produce la prometacina en el gato (Jewett, 1971) o en el humano (Risberg et al., 1975) en los cuales este fármaco incrementa el sueño de ondas lentas. Sin embargo, el SLF se acompaña de inmovilidad de los animales, con extremidades extendidas y cerrados semicerrados lo que suscitó una disociación de los mecanismos encargados de la sincronización y desincronización del EEG, como ha sido reportado con anticolinérgicos (Wickler, 1952; Domino y Hudson, 1958; Carlton y Widano, 1961). Sin embargo, debe admitirse que los cambios EEG son un parámetro cuya sola presencia no manifiesta el fenómeno del sueño. A pesar de la inclusión del SLF dentro del tiempo de sueño no REM, existe la tendencia a la disminución de esta fase como consecuencia de la administración de prometacina. No obstante, la diferencia es significativa con la dosis alta (Ureuz y Rojas-Ramírez, 1985; ver anéndice 10).

Es posible que los efectos aquí descritos, la conducta excitatoria, el aumento de la vigilia por retraso de la presentación del sueño y la fragmentación del ciclo vigilia-sueño, se deban a un componente estimulante central. A este respecto, debe mencionarse que estos fármacos poseen propiedades anticolinérgicas (Boucias, 1980), antiserotonínicas (Rosóiz et al., 1981) y de potenciación adrenérgica (Jori, 1966). Posiblemente el conjunto de las acciones desencadenadas por estos antihistamínicos pueden producir alteraciones complejas que desequilibran los mecanismos del sueño en esta especie. Se ha

postulado que la serotonina participa en los mecanismos de las fases de sueño no MOR y MOR (Jouvet, 1972). Al parecer, los sistemas colinérgicos participan en el sueño MOR (Sitarum et al., 1978). Las catecolaminas y la histamina desempeñan un papel importante en la vigilia (Schwartz et al., 1980).

Desde el punto de vista de la caracterización de los antihistamínicos H1 empleando el ciclo vigilia-sueño de la ratas, puede decirse que los resultados obtenidos con los tres compuestos, los cuales aumentaron la vigilia, disminuyeron el sueño y desorganizaron el ciclo, fueron similares. De esto se desprende que este modelo podría ser de utilidad para identificar esta clase de fármacos. Es más, los registros EEG son reproducibles y sus patrones son similares cuando se administra solución oral, aún en diferentes épocas del año (Ver anéndice V).

En conclusión, de los antihistamínicos estudiados, solamente la prometazina indujo un estado conductual parecido a la sedación. Este efecto no se pudo corroborar con la difenhidramina, un antihistamínico con el cual frecuentemente se reporta en la clínica este efecto colateral, probablemente por las dosis empleadas.

## APENDICE I

SIGLAS	SIGNIFICADO
ADC	ADENILATO CICLASA
AMPC	ADENOSIN MONOFOSFATO
CF	CAMBIOS DE FASE
CFA	CLOROFENIRAMINA
CSMOR	CICLOS DE SUEÑO MOR
DFH	DIFENHIDRAMINA
DPSLF	DURACION DE PERIODOS DE SUEÑO LENTO FARMACOLOGICO
DPSMOR	DURACION DE PERIODOS DE SUEÑO MOR
DPSNMOR	DURACION DE PERIODOS DE SUEÑO NO MOR
DPV	DURACION DE PERIODOS DE VIGILIA
EEG	ELECTROENCEFALOGRAMA
EMG	ELECTROMIOGRAMA
HA	HISTAMINA
HD	HISTIDINA DESCARBOXILASA
HMT	HISTAMINA METILTRANSFERASA
HPM	HAZ PROSENCEFALICO MEDIAL
LSLF	LATENCIA DE SUEÑO LENTO FARMACOLOGICO
LSMOR	LATENCIA DE SUEÑO MOR
LSNMOR	LATENCIA DE SUEÑO NO MOR
MPR	MEPIRAMINA
3HMPR	MEPIRAMINA TRITIADA
MTA	METIAMIDA
NPSLF	NUMERO DE PERIODOS DE SUEÑO LENTO FARMACOLOGICO
NPSMOR	NUMERO DE PERIODOS DE SUEÑO MOR
NPSNMOR	NUMERO DE PERIODOS DE SUEÑO NO MOR
NPV	NUMERO DE PERIODOS DE VIGILIA
PMT	PROMETACINA
SLF	SUEÑO LENTO FARMACOLOGICO
SMOR	SUEÑO CON MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS
SNMOR	SUEÑO SIN MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS
SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
TSMOR	TIEMPO DE SUEÑO MOR
TSNMOR	TIEMPO DE SUEÑO NO MOR
TTS	TIEMPO TOTAL DE SUEÑO
TTV	TIEMPO TOTAL DE VIGILIA
TVI	TIEMPO DE VIGILIA INTERMITENTE



APENDICE II. PROMEDIOS (+D.E., E.E.) DE VARIOS PARAMETROS DEL  
 SUEÑO DE LA RATA, BAJO LAS CONDICIONES DE CONTROL Y DIFENHIDRAMINA, n=31.

PARAMETRO	VEHICULO	4. MG/KG	12 MG/KG	36 MG/KG
TTS	246.13(28 $\pm$ 3)	244.61(40 $\pm$ 7)	237.19(36 $\pm$ 6)	169.81(32 $\pm$ 6)
TVI	72.45(16 $\pm$ 3)	79.81(33 $\pm$ 6)	81.81(26 $\pm$ 5)	60.52(25 $\pm$ 4)
TSMOR	225.10(26 $\pm$ 5)	224.68(37 $\pm$ 7)	223.13(32 $\pm$ 6)	160.87(29 $\pm$ 5)
TSMOR	21.03(10 $\pm$ 2)	19.94( 9 $\pm$ 2)	17.29( 9 $\pm$ 2)	9.03( 6 $\pm$ 1)
LSNMOR	34.35(22 $\pm$ 4)	33.77(26 $\pm$ 5)	34.48(45 $\pm$ 8)	121.35(45 $\pm$ 8)
LSMOR	58.48(37 $\pm$ 7)	80.71(71 $\pm$ 13)	108.87(68 $\pm$ 12)	223.71(78 $\pm$ 14)
NoPV	12.39( 5 $\pm$ .9)	12.23( 4 $\pm$ .7)	13.23( 4 $\pm$ .7)	8.84( 3 $\pm$ .6)
DPV	6.58( 2 $\pm$ .4)	6.69( 3 $\pm$ .5)	6.25( 2 $\pm$ .3)	7.39( 3 $\pm$ .5)
NoPSNMOR	23.10( 6 $\pm$ 1)	21.97( 5 $\pm$ .8)	22.13( 5 $\pm$ .8)	13.45( 4 $\pm$ .7)
DPSNMOR	10.58( 3 $\pm$ .8)	10.65( 3 $\pm$ .5)	10.37( 3 $\pm$ .5)	12.47( 3 $\pm$ .5)
NoPSMOR	12.32( 6 $\pm$ 1)	11.35( 5 $\pm$ .9)	9.74( 5 $\pm$ .8)	5.00( 3 $\pm$ .5)
DPSMOR	1.71(.4 $\pm$ .07)	1.72(.3 $\pm$ .05)	1.86(.5 $\pm$ .08)	1.61(.6 $\pm$ .1)
CF	48.10(13 $\pm$ 2)	45.90(10 $\pm$ 2)	46.03(11 $\pm$ 2)	27.58( 8 $\pm$ 1)
GSMOR	7.03( 5 $\pm$ .9)	6.35( 4 $\pm$ .8)	4.71( 4 $\pm$ .6)	2.35( 2 $\pm$ .4)

Datos del trabajo presentado en el VIII Congreso Nacional de Farmacología, 21-24 de marzo, 1984, Monterrey N.L., en donde cada una de las 31 ratas se sometió a in día de habituación y 4 días de registro; vehículo y tres dosis de difenhidramina.

APENDICE III. PROMEDIOS(+E.E.) DE VARIOS PARAMETROS DEL SUEÑO DE LA RATA, BAJO LAS CONDICIONES DE CONTROL Y CLOROPROFENPIRIDAMINA. LAS DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS SE ESTIMARON CON LA PRUEBA DE SCHEFFE,  $\alpha(2)$ ,  $n=8$ .

PARAMETRO	VEHICULO	9 MG/KG	27 MG/KG	81 MG/KG
TTV	146.25 $\pm$ 10.75	144.00 $\pm$ 18.50	237.12 $\pm$ 24.30 <sup>dx, dy</sup>	312.00 $\pm$ 14.40 <sup>dx, dy</sup>
TTS	213.63 $\pm$ 10.71	216.00 $\pm$ 18.45	122.88 $\pm$ 24.23 <sup>ax, ay</sup>	48.00 $\pm$ 14.86 <sup>dx, dy</sup>
TVI	89.50 $\pm$ 5.85	86.00 $\pm$ 14.13	68.50 $\pm$ 12.91	58.25 $\pm$ 10.40
TSNMOR	193.50 $\pm$ 9.53	201.38 $\pm$ 16.66	120.50 $\pm$ 23.23 <sup>ay</sup>	48.00 $\pm$ 14.86 <sup>dx, dy</sup>
TSMOR	20.13 $\pm$ 1.84	14.63 $\pm$ 3.50	2.37 $\pm$ 1.00 <sup>dx, by</sup>	0.00 <sup>dx, cy</sup>
LSNMOR	42.88 $\pm$ 6.26	55.38 $\pm$ 8.99	149.13 $\pm$ 25.26 <sup>bx, ay</sup>	249.50 $\pm$ 22.37 <sup>dx, dy, az</sup>
LSMOR	113.13 $\pm$ 16.94	178.13 $\pm$ 33.86	343.38 $\pm$ 11.83 <sup>dx, dy</sup>	360.00 <sup>dx, dy</sup>
NoPV	15.38 $\pm$ 1.38	17.00 $\pm$ 2.10	9.88 $\pm$ 1.59	7.25 $\pm$ 1.16 <sup>ax, cy</sup>
DPV	6.31 $\pm$ 0.84	4.95 $\pm$ 0.39	6.62 $\pm$ 1.14	8.40 $\pm$ 1.38
NoPSNMOR	22.74 $\pm$ 1.44	21.25 $\pm$ 1.93	10.13 $\pm$ 1.80 <sup>dx, cy</sup>	6.63 $\pm$ 1.24 <sup>dx, dy</sup>
DPSNMOR	8.73 $\pm$ 0.71	10.41 $\pm$ 1.80	11.98 $\pm$ 1.40	6.04 $\pm$ 1.02 <sup>az</sup>
NoPSMOR	10.63 $\pm$ 0.98	6.88 $\pm$ 1.53	1.00 $\pm$ 0.90 <sup>dx, by</sup>	0.00 <sup>dx, cy</sup>
DPSMOR	1.91 $\pm$ 0.90	2.01 $\pm$ 0.81	0.61 $\pm$ 0.40 <sup>bx, cy</sup>	0.00 <sup>dx, dy</sup>
CF	47.65 $\pm$ 2.92	43.75 $\pm$ 3.92	20.00 $\pm$ 3.60 <sup>dx, dy</sup>	12.88 $\pm$ 1.39 <sup>dx, dy</sup>
CSMOR	5.88 $\pm$ 1.01	3.38 $\pm$ 1.22	3.38 $\pm$ 1.22 <sup>cx</sup>	0.00 <sup>dx</sup>

En donde a= $P < 0.05$ ; b= $P < 0.01$ ; c= $P < 0.005$ ; d= $P < 0.001$ . La x, diferente de vehículo; y, diferente de dosis baja; x, diferente de dosis intermedia.

APENDICE IV. PROMEDIOS(+E.E.) DE VARIOS PARAMETROS DEL SUEÑO DE LA RATA, BAJO LAS CONDICIONES DE CONTROL Y PROMETACINA. LAS DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS SE ESTIMARON CON UN ANALISIS DE VARIANZA CON UN CRITERIO DE CLASIFICACION SEGUIDO POR LAPRUEBA DE SCHEFFE, n=8.

PARAMETRO	VEHICULO	10 MG/KG	20 MG/KG	40 MG/KG	
TTS	246.88(+8.56)	249.88(+10.82)	211.75(+17.17)	166.13(+10.55)	cx, cypz
TSMOR	234.13(+7.04)	234.00(+17.82)	205.63(+15.05)	166.13(+10.55)	dx, cy, bz
TSMOR	15.13(+1.77)	15.75(+ 3.93)	6.13(+ 2.44)	0.0	dx, by
TVI	89.63(+11.12)	884.88(+10.72)	119.75(+13.94)	284.00(+17.30)	ax, ay, cx, cy, az
LSNMOR	21.25(+4.09)	22.13(+ 3.28)	27.13(+ 6.75)	241.00(+15.45)	dx, dy, dz
LSMOR	117.75(+10.76)	197.00(+12.03)	263.38(+34.67)	360.00(+)	bx, dx, cy, bz
NoPSNMOR	23.25(+ 1.49)	21.38(+ 1.91)	22.13(+ 1.88)	36.38(+ 1.73)	dx, dy, dz
DPSNMOR	10.28(+ 0.58)	11.69(+ 1.23)	9.76(+ 1.07)	10.44(+ 0.80)	
NoPSMOR	8.75(+ 0.98)	7.25(+ 1.27)	3.50(+ 1.27)	0.0	dx, dy
DPSMOR	1.74(+ 0.12)	2.00(+ 0.23)	1.48(+ 0.25)	0.0	dx, dy, dz
NoPV	16.88(+ 0.99)	16.00(+ 2.20)	19.63(+ 1.84)	35.75(+ 1.74)	dx, dy, dz
DPV	5.44(+ 0.72)	5.86(+ 0.92)	6.37(+ 0.99)	8.17(+ 0.78)	
CF	47.88(+ 3.08)	43.63(+ 3.99)	44.25(+ 3.82)	70.50(+ 3.41)	dx, dy
CSMOR	3.75(+ 0.62)	3.75(+ 1.31)	1.75(+ 0.92)	0.0	

En donde a=P<0.05; b=P<0.01; c=P<0.00%; y d=P<0.001). La x, diferente del vehiculo; y, diferente de dosis intermedia; y y, diferente de dosis alta.

APENDICE V. PROMEDIO( $\pm$ E.E.) DE LAS VARIABLES DEL SUEÑO EEG DE LOS GRUPOS TRATADOS CON SOLUCION SALINA(lml/kg), EN DIFERENTES MESES DEL AÑO.

VARIABLE	DIFENHIDRAMINA		PROFENPIRIDAMINA	CLOROFENIRAMINA	PROMETACINA
	SEP/OCT, 1983 n=31	n=8	JUL-AGO, 1984 n=8	SEP-OCT,1984 n=8	NOV-DIC,1984 n=8
TTS	246.13 $\pm$ 3	243.88 $\pm$ 11	213.63 $\pm$ 11	221.38 $\pm$ 24	249.13 $\pm$ 9
TSNMOR	225,10 $\pm$ 5	226.00 $\pm$ 10	193.50 $\pm$ 10	202.63 $\pm$ 22	224.00 $\pm$ 17
TSMOR	21.03 $\pm$ 2	18.00 $\pm$ 3	20.13 $\pm$ 2	18.75 $\pm$ 3	15.13 $\pm$ 2
TVI	72.45 $\pm$ 3	79.63 $\pm$ 7	89.50 $\pm$ 6	111.25 $\pm$ 22	89.63 $\pm$ 11
LSNMOR	34.35 $\pm$ 4	31.63 $\pm$ 9	42.88 $\pm$ 6	25.00 $\pm$ 5	21.25 $\pm$ 4
LSMOR	60.48 $\pm$ 7	73.88 $\pm$ 9	113.13 $\pm$ 17	130.63 $\pm$ 30	117.75 $\pm$ 11
NPSNMOR	23.10 $\pm$ 1	23.38 $\pm$ 2	25.75 $\pm$ 1	26.75 $\pm$ 2	23.25 $\pm$ 1
DPSNMOR	10.58 $\pm$ .8	10.40 $\pm$ 1	8.70 $\pm$ .7	7.65 $\pm$ .9	10.28 $\pm$ .6
NPSMOR	12.32 $\pm$ 1	10.38 $\pm$ 2	10.63 $\pm$ 1	11.13 $\pm$ 2	8.75 $\pm$ 1
DPSMOR	1.71 $\pm$ .1	1.70 $\pm$ .1	1.91 $\pm$ .1	1.61 $\pm$ .1	1.74 $\pm$ .1
NPV	12.39 $\pm$ .1	14.50 $\pm$ 2	15.38 $\pm$ 1	18.38 $\pm$ 1	16.88 $\pm$ 1
DPV	6.58 $\pm$ .4	5.79 $\pm$ .1	6.33 $\pm$ .1	6.28 $\pm$ 1	5.44 $\pm$ 11
GF	48.10 $\pm$ 2	48.88 $\pm$ 3	55.25 $\pm$ 5	47.75 $\pm$ 3	47.88 $\pm$ 3
GSMOR	7.03 $\pm$ .1	4.38 $\pm$ 1	5.88 $\pm$ 1	6.25 $\pm$ 2	3.75 $\pm$ .1

## BIBLIOGRAFIA.

1. Aceto MD, Harris IS. Effect of various agents on reserpine induced blepharoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1965; 7:329-34.
2. Adam HA, Hye HKA. Concentration of histamine in different parts of brain and histochemistry of rat and its modification by drugs. *Br J Pharmacol Chemother.* 1966; 28:137-52.
3. Anderson FG, Haas HI, Hood J. Comparison of effects of noradrenaline and histamine with opiate (AR) on brain stem neurones. *Brain Res.* 1973; 49:471-5.
4. Ash ASF, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother.* 1966; 17:327-39.
5. Baldessarini RJ. Drugs and treatment of psychiatric disorders. Goodman and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. Six ed. The MacMillan Publ Co Inc. New York. 1980: pp.391-442.
6. Barbin G, Hirsch JC, Garbard M, Schwartz JC. Increase in histamine content and decarboxylase activities in an isolated area of the central cortex of the rat. *Brain Res.* 1975; 92:120-4.
7. Barbin G, Garbard M, Schwartz JC, Storm-Mathisen J. Histamine synthesizing afferents in the hippocampal region. *J Neurochem.* 1976; 26:259-63.

## HYBRIDOGRAFA

8. Barnett A, Tabor RJ, Roth HF. Activity of antihistamines in laboratory antidepressant tests. *Ind. J. Neuropharmac.* 1969; 8:73-9.
9. Baudry M, Martres MP, Schwartz JC. The subcellular localization of histidine decarboxylase in various regions of rat brain. *J Neurochem.* 1973a; 21:1301-9.
10. Baudry M, Chast F, Schwartz JC. Studies on Seradenosylhomocysteine inhibition on histamine transmethylation in brain. *J Neurochem.* 1973b; 20:13-21.
11. Baudry M, Martres MP, Schwartz JC. Studies on the biosynthesis and localization of histamine in the developing rat brain. *Annals Actions.* 1974; 4/3:192.
12. Baudry M, Martres MP, Schwartz JC. H1 and H2 receptors in the histamine-induced accumulations of cyclic AMP in guinea pig brain slices. *Nature.* 1975; 253:342-4.
13. Black JW, Duncan WAH, Durant GJ, Ganellin CR, Parsons FM. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature.* 1972; 236:190.
14. Bovet D, Kohn R, Marotta M, Silvestrini R. Some effects of histamine in the normal and hemophilus pertussis vaccinated rat. *Brit J Pharmacol.* 1958; 13:74-83.

## BIBLIOGRAPHIA

15. Brimble MJ, Wallis DJ. Histamine H1 and H2-receptors at ganglionic synapse. *Nature*. 1973; 246(16):156-8.
16. Carette R. Responses of preoptic-ventral neurons to iontophoretically applied histamine. *Brain Res*. 1978; 145:391-5.
17. Carlini EA, Green JP. The subcellular distribution of histamine, slow reacting substance and 5-hydroxytryptamine in the brain of the rat. *Brit J Pharmacol*. 1963; 20:264-77.
18. Carlton PL, Didano P. Augmentation of the behavioural effects of amphetamine by atropine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1961; 132:91-4.
19. Carpenter DO, Gashatz BL. H1 and H2 histamine receptors on Aplysia neurons. *Nature*. 1975; 254:343-4.
20. Carruthers SG, Shoeman PR, Hignite CH, Grossoff M. Correlation between plasma diphenhydramine level and sedative and antihistamine effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 23:375-82.
21. Clarke CH, Nicholson AN. Performance studies with antihistamines. *Br J Clin Pharmacol*. 1978; 4:331-5.
22. Clark RR, Perkins JP. Regulation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate concentration in cultured human astrocytoma cells by catecholamines and histamine. *Proc Nat Acad Sci (USA)*. 1971; 68(11):2757-60.

23. Coons AH. Symposium on membranes in growth, differentiation and neoplasia. Fed Proc. 1973; 32:134.
24. Crutcher JF, Kondrner TK. The effectiveness of antihistamines in the common cold. J Clin Pharmacol. 1981; 21:9-15.
25. Chang RSL, Tran VT, Snider SH. Histamine H1-receptors in brain labeled with 3H-mepyramine. Eur J Pharmacol. 1978; 48:443-4.
26. Chang RSL, Tran VT, Snider SH. Heterogeneity of histamine H1-receptors: Species variations in (3H)-mepyramine binding of brain membranes. J Neurochem. 1979; 32:1453-63.
27. Chasin M, Mawrak F, Samanico SG, Hess SM. Characteristics of catecholamine and histamine receptor sites mediating accumulation of cyclic adenosine 3'5'-monophosphate in guinea pig brain. J Neurochem. 1973; 21:1415-27.
28. Chen G, Russell H. A quantitative study of blood pressure response to cardiovascular drugs and their antagonists. J Pharmacol Exp Ther. 1950; 99:401-8.
29. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of 8-iminazolylethylamine. J Physiol. 1910; 41:319-44.
30. Disinukes RK, Ghosh P, Chovelins CR, Dely JM. Moxipinazine depletion and responsiveness of norepinephrine-sensitive cyclic AMP generating systems in guinea pig brain. Eur Neurol. 1976; 52:206-15.



## BIBLIOGRAFIJA

31. Domino EF, Hudson RD. Observations on the pharmacological actions of the isomers of atropine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1939; 127:305-312.
32. Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. Godwin and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. Six ed. The MacMillan Pub. Co. Inc. New York, 1980; pp.609-44.
33. Brose JJ. Mast cells in the central nervous system of several rodents. *Anat Rec.* 1972; 174:227-38.
34. Feinberg SM, Friedlander S. Histamine antagonists: IV. Peridil-N/benzil-N-diethyl-ethylenediamine (piribenzamine) in symptomatic treatment of allergic manifestations. *Amer J Med Sci.* 1947; 213:58-60.
35. Friedlander S, Feinberg SM, Feinberg AR. Histamine antagonists: VI. comparative antihistaminic activity of some ethylenediamine drugs in the guinea pig. *J Lab Clin Med.* 1947; 32:42-50.
36. Friedman AH, Walker CHA. Circadian rhythms in rat midbrain and caudate nucleus biogenic amine levels. *J Physiol.* 1968; 197:77-85.
37. Garbars M, Krishnamoorthy MS, Feder J, Schepitz JC. Effects of mesencephalic and hypothalamic lesions on histamine levels in rat brain. *Brain Res.* 1973; 50:361-7.

38. Garbarg M, Barbin G, Fessler J, Schwartz JC. Histaminergic pathway in rat brain evidenced by lesions of the medial forebrain bundle. Science. 1974a; 186:833-4.
39. Garbarg M, Barbin G, Bischoff S, Pollard H, Schwartz JC. Evidence for a specific decarboxylase involved in histamine synthesis in an ascending pathway in rat brain. Agents Actions. 1974b; 4/3:181.
40. Garbarg M, Kaudry M, Benda P, Schwartz JC. Simultaneous presence of histamine-N-methyltransferase and catechol-O-methyltransferase in neuronal and glial cells in culture. Brain Res. 1975; 83:538-41.
41. Garbarg M, Barbin G, Bischoff S, Pollard H, Schwartz JC. Dual localization of histamine in an ascending neuronal pathway and in non-neuronal cells evidenced by lesions in the lateral hypothalamic area. Brain Res. 1976; 104:333-48.
42. Garbarg M, Barbin G, Palacios JM, Schwartz JC. Effects of kainic acid on histaminergic systems in guinea pig hippocampus. Brain Res. 1978; 150:438-41.
43. Geller HM. Effects of some putative neurotransmitters on unit activity of tuberal hypothalamic neurons in vitro. Brain Res. 1976; 108:423-30.
44. Goldstein J, Pfeiffer CC, Huffor G. Quantitative EEG analysis of the stimulant properties of histamine derivatives. Fed Proc. 1963; 22:424.

## BIBLIOGRAFIA

45. Goldstein L, Murrhee HB, Pfeiffer CL. Comparative study of EEG effects of antihistamines in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1968; 8:42-53.
46. Green JP, Masvani S. Tricyclic antidepressant drugs block histamine H<sub>2</sub> receptor in brain. *Nature.* 1977; 269:163-165.
47. Groul M, Weirreich D. Two pharmacologically distinct histamine receptors mediating membrane hyperpolarizations on identified neurons of *Aplysia californica*. *Brain Res.* 1979; 169:291-301.
48. Haas HL, Anderson EG, Hoffali L. Histamine and metabolites: Their effects and interactions with consultants on brain stem neurones. *Brain Res.* 1973; 51:269-78.
49. Haas HL, Bucher UM. Histamine H<sub>2</sub>-receptors on single central neurones. *Nature.* 1975; 255:634-5.
50. Haas HL, Wolf P, Nussbaumer JC. Histamine: Actions on cholinergic and other hypothalamic neurones of the rat. *Brain Res.* 1975; 88:166-70.
51. Haas HL, Wolf P. Central actions of histamine: Microelectrophoretic studies. *Brain Res.* 1977; 122:269-79.
52. Haas HL, Wolf P, Palacios JM, Garbarg M, Barbin G, Schaefer JC. Hypersensitivity to histamine in the guinea-pig brain. 1978; 156:275-91.

## H1BIOGRAZIA

53. Hawkins SF. Bronchoconstrictor and bronchodilator actions of antihistamine drugs. *Brit J Pharmacol.* 1955; 10:230-9.
54. Heinrich MA. The effect of the antihistamine drugs on the central nervous system in rats and mice. *Arch Int Pharmacodyn.* 1953; XCII, No.3-4:444-63.
55. Hedstrand LR, Kanof PE, Greenwood P. Histamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain. *Nature.* 1976; 260:163-5.
56. Hill SJ, Young JM, Marrian DH. Specific binding of 3H-mepyramine to histamine H1 receptors in intestinal smooth muscle. *Nature.* 1977; 270:361-2.
57. Hill SJ, Young JM. Evidence for the presence of histamine H1-receptors in guinea-pig brain. *Br J Pharmacol.* 1978; 63:291-5.
58. Hill SJ, Emson PC, Young JM. The binding of (3H)-mepyramine to histamine H1 receptors in guinea-pig brain. *J Neurochem.* 1978; 31:997-1004.
59. Hill SJ, Baum P, Young JM. Affinities of histamine H1 antagonists in guinea pig brain: similarity of values determined from inhibitions of a functional response. *J Neurochem.* 1981; 37(5):1357-60.
60. Housh LE, Khandelwal JK, Green JP. Ontogeny and subcellular distribution of rat brain tele-methylhistamine. *J Neurochem.* 1982; 38:1593-9.

## BIBLIOGRAFIA

61. Hughes FW, Fennoy RB. Comparative effect of three antihistamines and ethanol on motor performance. *Clin Pharmacol Ther.* 1964; 5(4):414-21.
62. Ibrahim MZM. The mast cells of the mammalian central nervous system. Part I. Morphology, distribution and histochemistry. *J Neurol Sci.* 1974; 21:431-78.
63. Innes IR. Sensitization of the heart and urothelial membrane of the cat to sympathomimetic amines by antihistamine drugs. *Brit J Pharmacol.* 1958; 13:6-10.
64. Issac I, Roth A. The mechanism of the potentiation of norepinephrine by antihistamines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1962; 156:463-8.
65. Jarrott B, Hielle JT, Spector S. Association of histamine with cerebral microvessels in regions of bovine brain. *Brain Res.* 1979; 168:323-30.
66. Jewett RE. Effects of promethazine on sleep stages in the cat. *Exp Neurol.* 1968; 21:368-80.
67. Jewett RE. The effects of selected phenothiazines on the sleep of cats. *Arch Int Pharmacodyn.* 1971; 193:330-9.
68. Johnson GI, Kahn JB. Cocaine and antihistaminic compounds: Comparison of effects of some cardiovascular actions of norepinephrine, tyramine and bretylium. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966; 152:458-64.

69. Jones H, Bradley PB, Roberts F. Excitatory effects of microiontophoretically applied histamine in the rat nucleus may be mediated via histamine H<sub>2</sub> receptors. *Br J Pharmacol*. 1983; 79:282P.
70. Jori A. Potentiation of noradrenaline toxicity by drugs with antihistamine activity. *J Pharm Pharmacol*. 1964; 16:624.
71. Jód F, Rakonczay Z, Wollemon M. cAMP-mediated regulations of the permeability in the brain capillaries. *Experientia*. 1975; 31/5:582-4.
72. Jouvet M. The role of monoamines and acetyl choline-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Exch Physiol*. 1972; 44:165-307.
73. Kalcs J, Lindton I, Szeerinden O, Kalcs A. Are over the counter sleep medications effective? All-night EEG studies. *Quart Ther Res*. 1971; 13:143-51.
74. Kalivas PW. Histamine-induced arousal in the conscious and pentobarbital-anesthetized rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982; 222(1):37-42.
75. Karnushina II, Palacios JM, Bustin G, Nux F, Jód F, Schwartz JC. Studies on a osillatory-rich fraction isolated from brain: histaminic components and characterization of the histaminic receptors linked to adenylate cyclase. *J Neurochem*. 1980; 34(5):1201-8.

## BIBLIOGRAPHIA

76. Kataoka K, De Robertis F. Histamine in isolated small nerve endings and synaptic vesicles of rat brain cortex. *J Pharmacol Exp Ther.* 1967; 156:114-25.
77. Kenakin TP, Krueser CA, Cook DA. Temperature-dependent interconversion of histamine H1 and H2 receptors in guinea pig ileum. *Nature.* 1974; 252:154-5.
78. Kerkut GZ, Walker RJ, Woodruff GN. The effects of histamine and other naturally occurring imidazoles on neurones of *Holly assens*. *Br J Pharmacol Chemother.* 1969; 32:241-52.
79. Krishnamoorthy NS, Garbarg M, Feser J, Schwartz AG. Augmentation in hypothalamic histamine induced by diencephalic lesions in rats. *Agents Actions.* 1973; 3/3:181.
80. Krnjević K, Phillis JM. Actions of certain amines on cerebral cortical neurones. *Brit J Pharmacol.* 1963; 20:471-89.
81. Kwiatkowski H. Histamine in nervous tissue. *J Physiol.* 1943; 102:32-41.
82. Lands AM, Horne JO, Siegmund HM, Ludvics FP. The pharmacological properties of three new antihistaminic drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1948; 90:45-52.
83. Larse AT, Wastle B, Turner P. Promethazine on hand-eye-coordinations and visual function. *J Pharm Pharmacol.* 1971; 23:134-5.

BIBLIOGRAFIA

84. Levine RR. General principles of the quantitative aspects of drug actions; Dose response relationships. Pharmacology: Drug Actions and reactions, 2nd ed. Little Brown & Co. Boston, 1978; pp.169-97.
85. Lichtenstein LM; Gillespie E. The effects of the H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antihistamines on 'allergic' histamine release and its inhibition by histamine. J Pharmacol Exp Ther. 1975; 192(2):441-50.
86. Lilienfield LS; Rose JC; Princiotto JU. Antitussive activity of diphenhydramine in chronic cough. Clin Pharmacol Ther. 1974; 19:421-5.
87. Lipinski JK; Scheumburg HH; Baldessarini RJ. Regional distribution of histamine in human brain. Brain Res. 1973; 52:403-8.
88. Loew E; MacMillan R; Kaiser M. The anti-histamine properties of benadryl, N-dimethylaminoethyl benzhydrol ether hydrochloride. J Pharmacol Exp Ther. 1946; 86:229-38.
89. Loew ER. Pharmacology of antihistamine compounds. Physiol Rev. 1947; 27:542-73.
90. Molson GR; Mackay JA; Smart JW; Turner P. Effect of promethazine hydrochloride on hand-eye coordination. Nature. 1966; 209:1514.



91. Marshall PB. Some chemical and physical properties associated with histamine antagonism. *Brit. J. Pharmacol.* 1955; 10:270-8.
92. Martres MP, Baudry M, Schwartz JC. Histamine synthesis in the developing rat brain: evidence for a multiple compartmentation. *Brain Res.* 1975; 83:261-275.
93. Matsuda Y, Masuda Y, Hlatthorn B, Levy MN. The effects of cocaine, chlorpheniramine and triprolidamine on the cardiac responses to sympathetic nerve stimulation. *Eur. J. Pharmacol.* 1980; 63:25-33.
94. Merica H, Gaillard JM. Statistical description and evaluation of the interrelationships of standard sleep variables for normal subjects. *Sleep.* 1985; 8(3):261-73.
95. Michaelson IA, Wittaker VP. The subcellular distribution of histamine in guinea pig brain. *Biochem. J.* 1982; 84:31e.
96. Michaelson IA, Dowse G. The subcellular distribution of histamine in brain tissue. *Biochem. Pharmacol.* 1963; 12:849-854.
97. Monnier M, Sauer R, Hatt AM. The activating effect of histamine on the central nervous system. *Int. Rev. Neurobiol.* 1970; 12:265-305.
98. Nahorski SR, Rogers KJ, Smith EM. Histamine H<sub>2</sub> receptors and cyclic AMP in brain. *Life Sci.* 1974; 15(11):1897-94.

99. Nahorski SR, Rogers KJ, Smith BM. Stimulation of cyclic adenosine 3'5'-monophosphate in chick cerebral hemisphere slices: effects of H1 and H2 histaminergic agonists and antagonists. *Brain Res.* 1977; 126:389-90.
100. Netter JK, Rodenschatz K. Inhibition of histamine-N-methylation by some antihistamines. *Biochem Pharmacol.* 1967; 14:1627-31.
101. Nowlands WL. The effect of sedline on antihistamine-induced drowsiness. *Practitioner.* 1980; 324:1199-1201.
102. Nicholson AN. Affect of the antihistamines, benzonitamine maleate and triprolidine hydrochloride, on performance in man. *Br J Clin Pharmac.* 1979; 8:321-4.
103. Nicholson AN, Pascoe PA, Steer RM. Histaminergic systems and sleep studies in man with H1 and H2 antagonists. *Neuropharmacol.* 1985; 24(3):245-50.
104. Orr E, Quay WR. Hypothalamic 24-hour rhythms in histamine histidine decarboxylase and histamine-N-methyltransferase. *Endocrinol.* 1975; 96(4):941-5.
105. Palacios JM, Garbarrs M, Barhin G, Schwartz JC. Pharmacological characterization of histamine receptors mediating the stimulation of cyclic AMP accumulation in slices from guinea-pig hippocampus. *Mol Pharmacol.* 1978; 14:971-82.

106. Palacios JM, Young WE, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of H1-histamine receptors in brain using 3H-mepyramine: preliminary studies. *Eur J Pharmacol.* 1979; 58:295-304.
107. Phillis JW, Tebecis AK, York DH. Histamine and some antihistamines: their actions on cerebral cortical neurons. *Br J Pharmacol.* 1968; 33:426-40.
108. Pollard H, Biscoff S, Schwartz JC. Decreased histamine synthesis in the rat brain by hypoxia and anesthesia. *J Pharm Pharmacol.* 1973a; 25:920-2.
109. Pollard H, Biscoff S, Schwartz JC. Modifications of brain H<sub>1</sub> metabolism induced by antihistamines. *Agents Actions.* 1973b; 3/3:190-1.
110. Pollard H, Biscoff S, Schwartz JC. Turnover of histamine in rat brain and its decrease under barbital anesthesia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1974; 190(1):88-99.
111. Pollard H, Lloren-Cortes C, Schwartz JC. Histidine decarboxylase and histamine in discrete nuclei of rat hypothalamus and the evidence for mast-cells in the median eminence. *Brain Res.* 1976; 118:509-13.
112. Pollard H, Lloren-Cortes C, Barbin G, Garbard H, Schwartz JC. Histamine and histidine decarboxylase in brain stem nuclei: distribution and decrease after lesions. *Brain Res.* 1978; 157:179-81.

## BIBLIOGRAFIA

113. Portaleone O, Pagnini G, Giussino A, Benazzani F. Histamine sensitive adenylate cyclase in hypothalamus of rat brain: H1 and H2 receptors. *J Neurochem.* 1978; 31:1371-4.
114. Quach TT, Duchemin AM, Rose G, Schwartz JC. Labeling of histamine H1-receptors in the brain of the living mouse. *Neurosci Lett.* 1980; 17:49-54.
115. Renaud JP. Histamine microiontophoresis on identified hypothalamic neurons: 3 patterns of response in the ventromedial nucleus of the rat. *Brain Res.* 1976; 110:339-44.
116. Reuse JJ. Comparisons of various histamine antagonists. *Brit J Pharmacol.* 1948; 3:174-80.
117. Richelson F. Histamine H1 receptor-mediated guanosine 3'5'-monophosphate formation by cultured mouse neuroblastoma cells. *Science.* 1978a; 201:69-71.
118. Richelson F. Tricyclic antidepressants block histamine H1 receptors of mouse neuroblastoma cells. *Nature.* 1978b; 274:176-7.
119. Rickels K, Morris EJ, Noyan H, Rosenfeld H, Schiller H, Weinstein R. Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol.* 1983; 23:1235-42.

120. Risberg AM, Richards J, Ingvan DH. Effects of propylthiouracil on nocturnal sleep in normal man. *Psychopharmacologia(Berl)*. 1975; 43:279-84.
121. Rochrs TA, Tietz FI, Zorick EJ, Roth T. Daytime sleepiness and antihistamines. *Sleep*. 1984; 7(2):137-43.
122. Rogers M, Diamantakes K, Daly JM. Histamine-elicited accumulations of cyclic adenosine 3'5'-monophosphate in guinea pig brain slices: effect of H1 and H2 antagonists. *J Neurochem*. 1975; 25:531-4.
123. Rosó z Z, Skura G, Sowinska H. The effect of the antihistaminic drugs on the central action of 5-hydroxytryptophan in mice. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1981; 33:459-65.
124. Rojas-Ramirez JA. Hivaita 194. Modificaciones del ciclo vigilia-sueño en la rata producidas por antihistamínicos. III. profenpiridamina. *Memorias del XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, del 11 al 16 de Agosto de 1985. Puebla, Pueb. resumen No. 53.*
125. Romberg AJ, Edvisson L, Larsson LL, Nilsson KC, Öman CR. Regional variations in the presence of mast cells in the mammalian brain. *Agents Actions*. 1973; 3/3:191.
126. Roth FE, Govier WK. Comparative Pharmacology of chlorpheniramine (Chlor-trimeton) and its optical isomers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1958; 104:347-9.

127. Ruddy S, Gisli T, Austen KF. The complement system of man (first of four parts). *New Eng J Med.* 1972; 287:489-94.
128. Schayer RW, Reilly MA. Formation and fate of histamine in rat and mouse brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973; 184(1):33-40.
129. Schayer RW. Histamine Methylation in vivo and in vitro. *Agents Actions.* 1974; 4/3:185-6.
130. Schultz J, Hale JW. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in guinea-pig cerebral cortical slices. *J Biol Chem.* 1973; 248(3):843-52.
131. Schwartz JC, Lombart C, Rose C, Renault M, Bischoff S, Pollard H. Histamine formation in rat brain during development. *J Neurochem.* 1971; 18:1787-9.
132. Schwartz JC. Minireview: histamine as a transmitter in brain. *Life Sci.* 1975; 17:503-18.
133. Schwartz JC, Barbin G, Garbard M, Pollard H, Rose C, Ueedieri M. Neurochemical evidence for histamine acting as a transmitter in mammalian brain. *Adv Biochem Psychopharm.* 1976; 15:111-26.
134. Schwartz JC. Histaminergic mechanism in brain. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1977; 17:325-39.
135. Schwartz JC. Minireview: Histamine receptors in brain. *Life Sci.* 1979; 25:895-912.

136. Schwartz JC, Pollard H, Guech TI. Histamine as a neurotransmitter in mammalian brain: neurochemical evidence. *J Neurochem.* 1980; 35:26-33.
137. Seppala T, Noutto E, Korttila K. Single and repeated dose comparison on three antihistamines and phenylephrine/phenylamine: psychomotor performance and subjective appraisals of sleep. *Br J Clin Pharmacol.* 1981; 12:179-88.
138. Sherrod TR, Low FR, Schloemer HF. Pharmacological properties of antihistamine drugs, benadryl, pipribenzamine and benadrylan. *J Pharmacol Exp Ther.* 1947; 89:247-55.
139. Sitarum N, Moore AM, Gillin JCh. Experimental acceleration and slowing of REM sleep ultradian rhythm by cholinergic agonist and antagonist. *Nature.* 1978; 274:1490-2.
140. Snyder SH, Glowinski J, Axelrod J. The pharmacologic disposition of 3H-histamine in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966; 153(1):8-14.
141. Snyder SH, Brown B, Kuhar MJ. The subcellular localization of histamine, histidine decarboxylase and histamine methyltransferase in rat hypothalamus. *J Neurochem.* 1974; 23:147-48.
142. Stecher PG. *The Merck Index of Chemical and Drugs* (10<sup>th</sup> ed.). Merck and Co Inc. Rahway, N.J., U.S.A. 1983.

## BIBLIOGRAFIA

143. Study RF, Greenard P. Regulation by histamine of cyclic nucleotide levels in sympathetic ganglia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1978; 207(3):767-78.
144. Subramanian N; Mudler AH. Potassium induced release of tritiated histamine from rat brain tissue slices. *Eur J Pharmacol.* 1976; 35:203-6.
145. Sunshine A; Sisholboim Y; Laska E. Hypnotic activity of diphenhydramine, methazirilone, and placebo. *J Clin Pharmacol.* 1978; 18(8-9):425-31.
146. Taylor KM; Snyder SH. Histamine in rat brain: sensitive assay of endogenous levels; formation in vivo and lowering by inhibitors of histidine decarboxylase. *J Pharmacol Exp Ther.* 1971a; 173(3):619-34.
147. Taylor KM; Snyder SH. Brain histamine: rapid apparent turnover altered by restraint and cold stress. *Science.* 1971b; 172:1037-9.
148. Taylor KM; Snyder SH. Isotopic micromassay of histamine; histidine; histidine decarboxylase and histamine methyl-transferase in brain tissue. *J Neurochem.* 1972a; 19:1343-58.
149. Taylor KM; Snyder SH. Dynamics of the regulation of histamine levels in mouse brain. *J Neurochem.* 1972b; 19:1342-54.



## BIBLIOGRAFIA

150. Taylor KM, Gfeller E, Snyder SH. Regional localization of histamine and histidine in the brain of the rhesus monkey. *Brain Res.* 1972; 41:171-9.
151. Taylor KM, Snyder SH. The release of histamine from tissue slices of rat hypothalamus. *J Neurochem.* 1973; 21:1218-23.
152. Teutsch G, Mahler H, Brown SS, Forrest WJ, James KE, Brown BW. Hypnotic efficacy of diphenhydramine, methazurilone, and pentobarbital. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 17:195-201.
153. Tran VT, Chand RS, Snyder SH. Histamine H1 receptors identified in mammalian brain membranes with (3H)-mepyramine. *Proc Natl Acad Sci (USA).* 1978; 75(12):6290-94.
154. Uruiza MH, Rojas-Ramirez JA. Modificaciones del ciclo vigilia-sueño en la rata producidas por antihistamínicos: I. Difenhidramina. *Memorias del VIII Congreso Nacional de Farmacología, del 21 al 24 de Marzo de 1984. Monterrey, N.L., pp.133.*
155. Uruiza MH, Rojas-Ramirez JA. Modificaciones del ciclo vigilia-sueño en la rata producidas por antihistamínicos: IV. Prometacina. *Memorias del XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, del 11 al 14 de Agosto de 1985. Puebla, Pueh., resumen No.51.*

156. Urban G, Le Fur G, Malsouris CH. Are antihistamines sedative via a blockade of brain H1 receptors?. *J Pharm Pharmacol.* 1979; 31:701-2.
157. Verdieri M, Rose C, Schwartz JC. Synthesis and release of 3H-histamine in slices from rat brain. *Agents Actions.* 1974; 4/3:184-5.
158. Verdieri M, Rose CH, Schwartz JC. Synthesis and release of histamine studied on slices from rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol.* 1975; 34:157-68.
159. Verdieri M, Rose CH, Schwartz JC. Turnover of cerebral histamine in a stressful situation. *Brain Res.* 1977; 129:107-19.
160. Matsumbe T, Taduchi Y, Shinohara S, Tanaka J, Kubota H, Toyama Y, Toyama H, Wada H. Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of mice: a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res.* 1984; 295:13-25.
161. Wauquier A, Van Den Broeck MA, Awouters F, Janssen PAJ. A comparison between astemizole and other antihistamines on sleep-wakefulness cycles in dogs. *Neuropharmacol.* 1981; 20:853-9.
162. Weinreich D. Synaptic responses mediated by identified histamine-containing neurons. *Nature.* 1977; 267:854-6.

163. Wells JW. Mecanismos inmunitarios de defensa los tejidos: Inmunología clinica, 3a.ed. Manual Moderna. México,D.F. 1982; pp.197-212.
164. White T. Formation and catabolism of histamine in cat brain in vivo. J Physiol. 1960; 152:299-308.
165. Wickler A. Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "sleep patterns" in dogs: Morphine, N-allylmorphine, and atropine. Proc Soc Exp Biol. 1952; 29:261-5.
166. Winter ChA. A study of comparative antihistaminic activity of six compounds. J Pharmacol Exp Ther. 1947; 90:224-32.
167. Wolf P, Monnier H. Electroencephalographic, behavioral and visceral effects of intraventricular infusion of histamine in the rabbit. Agents Actions. 1973; 3/3:196.
168. Young AB, Pert CL, Brown JB, Taylor KM, Snyder SH. Nuclear localization of histamine in neonatal rat brain. Science. 1974; 173:247-8.