



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**ANTIISTAMÍNICOS DE USO VETERINARIO
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A:

SHANTY ANANDA MARROQUÍN BERNARDI

ASESOR: M. EN C. ISMAEL HERNÁNDEZ ÁVALOS

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Agradecimientos y dedicatorias

A mi familia especialmente a mi mamá, mi tía y hermana agradezco la confianza y el apoyo incondicional brindado en el trayecto de mi vida y más aún en mis duros años de carrera profesional donde me han demostrado su amor y tolerancia; levantándose en mis fracasos y celebrando mis triunfos. Sin su ayuda no hubiera sido posible culminar mi profesión. Por esto les dedico esta tesis y mucho más... ¡Gracias!.

Al amor de mi vida que estuvo a mi lado en las buenas, las malas y las peores. Por soportarme y brindarme amor y confianza cuando lo necesite. Ambos crecimos a lo largo de este trayecto y vivimos infinidad de cosas que quedarán en mi memoria el resto de mi vida. Muchas gracias mi cielo, te amo.

A mis amigos que me dieron grandes alegrías y que estuvieron junto a mí en todo momento. En especial a Dani que ayudó con mi formación al darme la confianza para cuidar de sus bebés (Peque, Shaylo, Reina, Fox y Felipe) cuando no estaba segura de poder hacerlo. Agradezco mucho tu amistad de todos estos años, te quiero mucho.

A mi querido asesor M en C Ismael Hernández Ávalos, amigo y mentor que me llevó a la realización de este trabajo. Profesor que me enamoró del área clínica de la veterinaria y que me enseñó las bases de la farmacología y terapéutica para llevarla a cabo; no me queda más que decir que, muchas gracias por presionarme y obligarme a enfrentar mis miedos para volverme una mejor MVZ y persona, no habría sido posible sin su apoyo.

Al MVZ Gonzalo Silva Guardiola y al Profesor Carlos Ortega Castillo les agradezco que me ofrecieran mis primeras oportunidades laborales y que me enseñaran casi todo lo que sé. ¡Muchas gracias, no habría llegado tan lejos sin su ayuda!.

A mi hermosa y adorada Facultad, que permitió mi formación y desarrollo con sus instalaciones, planes de estudio, cursos, prácticas y personal capacitado; que me enseñó un nuevo universo y se quedó en mi corazón. ¡Goya!.

A Tini, Benito, Nala, Brisa, Lluvia, Luna, Doti y a todos mis amados animales de la FESC que sin su ayuda yo no sería la MVZ y persona que soy ahora. Gracias....

Índice

Abreviaturas	6
Resumen	8
Introducción	9
Justificación del trabajo	11
Objetivo general	11
Objetivos particulares	11
Materiales y Métodos (metodología empleada)	12
Resultados (Desarrollo del tema)	13
a. Metabolismo de la histamina	13
Síntesis	13
Almacenamiento y liberación	14
Inactivación	16
Función de la histamina en el organismo	18
Receptores y funcionamiento general de la histamina	19
Receptores H1	19
Receptores H2	20
Receptores H3	21
Receptores H4	22
La histamina en el desarrollo embrionario	23
Funciones de la histamina en el Sistema Nervioso	24
Funciones de la histamina en el sistema inmune	26
Funciones de la histamina en el aparato gastrointestinal	29
b. Participación de la histamina en procesos patológicos	33
Hipersensibilidad	31
Tumores	35
c. Aspectos generales del uso de antihistamínicos	37
d. Clasificación de los antihistamínicos	39
e. Descripción farmacológica de los antihistamínicos de uso veterinario de acuerdo a su clasificación.	41
Antihistamínicos H1	41

Cetirizina	43
Ciproheptadina	45
Cisaprida	47
Clemastina	49
Clorfeniramina	51
Difenhidramina	53
Dimenhidrinato	56
Doxepin	58
Hidroxicina	60
Loratadina	62
Meclizina	64
Pirilamina	66
Prometacina	68
Tripelenamina	70
Antihistamínicos H2	71
Cimetidina	73
Famotidina	75
Nizatidina	76
Ranitidina	77
Antihistamínicos H3	79
Antihistamínicos H4	82
Inhibidores de la liberación de histamina	83
Discusión	84
Conclusiones	86
Referencias	88

Índice de cuadros

Cuadro 1. Funciones de la histamina por receptor y órgano/tejido	18
Cuadro 2. Clasificación de los antihistamínicos H1	39
Cuadro 3. Posología de la cetirizina en caninos y felinos	43
Cuadro 4. Posología de la ciproheptadina en caninos, felinos y equinos	45
Cuadro 5. Posología de la cisaprida en caninos y felinos	47
Cuadro 6. Posología de la clemastina en caninos y felinos	49
Cuadro 7. Posología de la clorferamina en caninos, felinos y hurones	51
Cuadro 8. Posología de la difenhidramina en distintas especies	53
Cuadro 9. Posología del dimenhidrato en caninos y felinos	56
Cuadro 10. Posología del doxepin en caninos, felinos y aves	58
Cuadro 11. Posología de la hidroxicina en diversas especies	60
Cuadro 12. Posología de la loratadina en caninos	62
Cuadro 13. Posología de la meclizina en diversas especies	64
Cuadro 14. Posología de la pirilamina en las especies domésticas	66
Cuadro 15. Posología de la prometacina en caninos y felinos	68
Cuadro 16. Posología de la tripelenamina en especies domésticas	70
Cuadro 17. Posología de la cimetidina en caninos, felinos, equinos y bovinos	73
Cuadro 18. Posología de la famotidina en las distintas especies	75
Cuadro 19. Posología de la nizatidina en caninos y felinos	76
Cuadro 20. Posología de la ranitidina en caninos, felinos y equinos	77

Índice de figuras

Figura 1. Síntesis y metabolismo de la histamina	17
Figura 2. Señalización intracelular del receptor de histamina H1 (RH1)	19
Figura 3. Señalización intracelular del receptor de histamina H2 (RH2)	20
Figura 4. Señalización intracelular del receptor de histamina H3 (RH3)	21
Figura 5. Señalización intracelular del receptor de histamina H4 (RH4)	22
Figura 6. Inervación histaminérgica del SNC de los mamíferos	27
Figura 7. Localización celular de los receptores a histamina H1-H4 en el SNC	28

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
AA	Ácido araquidónico
AC	Adenil ciclasas
Ac	Anticuerpo
Ag	Antígeno
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Enzima alanina aminotransferasa
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ATP	Trifosfato de Adenosina
Ca ⁺⁺	Calcio
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Cl ⁻	Cloro
CREB	Proteína de unión a CRE
DAG	Diacilglicerol
Dt	Dosis total
E	Embrionario
ECL	Células enterocromafines
Fc	Fracción cristalizable
h	Horas
H ⁺	Protones de Hidrógeno
HCL	Ácido clorhídrico
HDC	Histidina descarboxilasa
HVA	Voltaje de alto umbral
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GTP	Trifosfato de guanosina
IC	Inmunocomplejos
ICAM-1	Molécula de adhesión intracelular-1
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IP ₃	Trifosfato de inositol

IV	Endovenosa
Kg	Kilogramos
L	Litro
MAOB	Monoamino oxidasa tipo B
MAPKs	Cinasas de proteína activadas por mitógenos
mcg	Microgramos
mcm	Micrometros
MEsV	Mesencéfalo ventral
Mg ⁺⁺	Magnesio
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
Na ⁺	Sodio
NF-k	Factor Kapa nuclear
NO	Óxido nítrico
NTM	Núcleo tuberomamilar
PACAP	Péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria
PKA,	Cinasa dependiente de ampc
PKC	Cinasa C de proteínas
PLA ₂	Fosfolipasa A ₂
PO	Via oral
RH1	Receptor histaminérgico H1
RH2	Receptor histaminérgico H2
RH3	Receptor histaminérgico H3
RH4	Receptor histaminérgico H4
RNA _m	Ácido ribonucleico mensajero
SAM	S-adenosil-metionina
SC	Subcutáneo
SNC	Sistema nervioso Central
TGI	Tracto gastrointestinal
Vd	Volumen de distribución
VTAM-2	Cotrasportador vesicular de aminas tipo 2

Resumen

La histamina es una amina biogénica que participa en la secreción de las hormonas hipofisiarias, en procesos de diferenciación celular, regulación del ciclo vigilia-sueño, reclutamiento de células inflamatorias, la regulación gastrointestinal, la relajación del músculo liso bronquial, control sobre el latido cardiaco, liberación de enzimas y neurotransmisores, reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad, entre otros. Esta actúa mediante la interacción con cuatro receptores (H1, H2, H3 y H4) acoplados a proteínas G localizados en diferentes órganos, cada uno con una función específica y distinta a los de los otros. Los antihistamínicos son un grupo de fármacos considerados como antagonistas competitivos de los receptores de la histamina que al bloquearlos, impiden así su acción y su efecto farmacológico. Los antihistamínicos H1 usualmente se utilizan para contrarrestar los signos causados por la liberación de histamina principalmente anafilaxis, la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria, así como la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, vértigo, picaduras de insectos y reacciones medicamentosas con prurito; mientras que los antihistamínicos H2 tienen principalmente efectos de interferencia en la secreción gástrica de HCL. Por el momento no existen antihistamínicos H3 ni H4 para uso veterinario sin embargo por sus efectos en el SNC podrían resultar útiles en un futuro para el tratamiento de problemas como la disfunción cognitiva canina. En el presente trabajo se realizó una investigación documental en la que se explica la intervención fisiológica de la histamina en el organismo e incluye la descripción farmacológica de los antihistamínicos utilizados en medicina veterinaria.

Introducción

En la respuesta inmunológica intervienen diferentes tipos de células y neurotransmisores, donde sobresale la histamina como uno de los mediadores más importantes, sin embargo cabe destacar que esta amina también participa en varios procesos fisiológicos y no sólo en condiciones patológicas. Entre sus funciones se cita que participa en la secreción de las hormonas hipofisarias, en la regulación gastrointestinal y en reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad, entre otras (Florez y Armijo, 1997; Granados, 2009).

Éste mediador se encuentra almacenado principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo, basófilos, linfocitos, neuronas y células parecidas a las enterocromafines gástricas (Granados, 2009). La histamina como mediador de la inflamación regula la expresión de sus propios receptores en la célula endotelial e interviene en la reacción inflamatoria en general (Akdis *et al.*, 2006; Granados, 2009).

Los antagonistas de los receptores de la histamina (antihistamínicos), son sustancias que inhiben competitivamente y reversiblemente la interacción de la histamina con sus respectivos receptores; éstos se unen a los receptores H1, H2, H3 y H4 sin activarlos e impiden así que la histamina se una a ellos y los active (Granados 2009).

Es evidente que uno de los logros más importantes dentro de la terapéutica alergológica es el uso de los antihistamínicos (Simons, 1998; Rodríguez, 2001). Estos se han convertido en parte del tratamiento de las enfermedades alérgicas, por lo que su desarrollo ha sido relativamente rápido en relación a otros medicamentos y esto a su vez ha originado nuevas generaciones de antihistamínicos, cuya característica diferencial entre ellos es su baja actividad sobre el sistema nervioso central (SNC), toxicidad, vida media y potencia farmacológica para inhibir a las aminas activas naturales, las cuales se liberan en forma vertiginosa y con estímulos mínimos en pacientes con diátesis alérgica (Du Buske, 1996; Rodríguez, 2001).

Los antihistamínicos utilizados terapéuticamente están dirigidos hacia los receptores H1 y H2, mientras que los antagonistas del receptor H3 y H4 están en fase de experimentación, aunque de forma particular en medicina humana ya se documenta su uso en

enfermedades del SNC, como la demencia, el síndrome de Alzheimer o la disfunción cognitiva leve (Granados, 2009).

Los antihistamínicos H1 fueron los primeros en descubrirse, entre los años 40 en el instituto Pasteur y químicamente poseen una cadena lateral de etilamida unida a uno o más grupos cíclicos, estas características estructurales se utilizan para su clasificación; de hecho, los primeros antihistamínicos utilizados también se consideran de primera generación ya que el núcleo molecular es necesario para su afinidad y selectividad con respecto al receptor H1. Estos se dividen según su clase en Alquilamidas, Piperazinas, Piperidinas, Etanolaminas, Etildiaminas y Fenotiazinas, aunque de acuerdo a su generación se subdividen en clásicos o sedantes, nuevos o no sedantes y metabolitos activos en potencial desarrollo (Estelle y Simons, 2004; Montes *et al.*, 2005; Ruíz y Hernández, 2010).

La descripción de bloqueo selectivo de receptores H2 de histamina se dio en 1970 por Black y fue una revolucionaria alternativa en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica. La actividad más importante de estos antagonistas es reducir la secreción de ácido gástrico, al competir de manera reversible con la histamina por la unión a receptores H2 sobre la membrana basal de las células parietales (Granados 2009). En la actualidad se cuenta con 4 antagonistas del receptor H2: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina; éstos inhiben la secreción de jugo gástrico tanto estimulada por la histamina como por la gastrina, pentagastrina y por estimulación colinérgica de carácter endógeno o exógeno (Granados, 2009).

Como ya se describió con anterioridad, los antagonistas del receptor H3 están aún en fase de experimentación, sin embargo las observaciones acerca de estos fármacos, denotan que estos aumentan la secreción de otros neurotransmisores fundamentales en varios procesos como el de cognición, y en un futuro podrían ser utilizados en trastornos de humor y del sueño, ansiedad, hiperactividad, psicosis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, entre otros (Esbenshade *et al.*, 2008). Así mismo las moléculas antagonistas del receptor H4 se encuentran en investigación para el tratamiento de rinitis alérgica y prurito (Larenas *et al.*, 2015).

Justificación del trabajo

Las acciones de la histamina se llevan a cabo mediante su combinación de cuatro tipos de receptores; los H1 que tienen efecto sobre los músculos lisos de bronquios e intestino en las manifestaciones alérgicas; los H2 mediante los cuales se ejerce el efecto sobre la secreción gástrica; los H3 reguladores de respuestas de comportamiento y los H4 con efectos quimiotácticos para las células de defensa.

En la actualidad cabe destacar que en medicina veterinaria los textos disponibles que hacen referencia a estos receptores y sus antagonistas tienen información parcial, dispersa u obsoleta, por lo que no existen libros, tesis de licenciatura o bases de datos que hagan hincapié en la difusión del nuevo conocimiento sobre el uso de los antihistamínicos. De esta manera, en el presente trabajo se describirán los antagonistas de la histamina con el fin de proporcionar una guía de información sobre los medicamentos utilizados para contrarrestar los efectos nocivos de la histamina en diversos procesos fisiopatológicos como los son los problemas alérgicos, úlcera gástrica, inflamación y enfermedades neurológicas, de una manera ordenada y acorde a las necesidades del médico veterinario.

Objetivo general

- Realizar una investigación documental en la que se incluya la descripción farmacológica de los antihistamínicos utilizados en medicina veterinaria.

Objetivos particulares

- Explicar la intervención fisiológica de la histamina en el organismo.
- Desarrollar una descripción farmacológica de los antihistamínicos de uso veterinario tomando en consideración su nombre genérico, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y forma farmacéutica.

Materiales y Métodos (metodología empleada)

Consistió en llevar a cabo una serie de procedimientos de acuerdo al método científico aplicado a una revisión documental, entre ellos:

1. La selección del tema,
2. Recopilación de información en:
 - a. Artículos científicos y journals consultados a través de bases de datos como:
 - Sciencedirect
 - Pub med
 - Nature
 - Wiley Online Library
 - Acs Publications
 - Karger Publishers
 - ATS journals
 - The Journal of Immunology
 - Physiological reviews
 - Researchgate
 - Elsevier
 - Annual Reviews
 - EurekaSelect
 - The New England Journal of Medicine
 - Europe PMC
 - Google académico (scholar)
 - Journal of Histochemistry & Cytochemistry
 - b. Libros especializados del acervo de la biblioteca de la Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma De México y libros electrónicos disponibles en Google Books.
 - c. Tesis de licenciatura y posgrado consultadas a través de las colecciones electrónicas de las universidades como:
 - TESIUNAM (UNAM)
 - Tesisugr (Universidad de Granada)
 - d. Páginas de internet relacionadas a centros universitarios como
 - Cienciorama.unam
 - Cell.com, entre otros y
3. Redacción de la tesis, en función de lo descrito en el índice.

Resultados (Desarrollo del tema)

a. Metabolismo de la histamina

Síntesis

La histamina pertenece a la familia de aminas biogénicas que incluye a la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (Masini *et al.*, 1998; Zwadlo *et al.*, 1998; Kubo y Nakano, 1999; Coruzzi *et al.*, 2001; Ramos *et al.*, 2009). Estructuralmente, la histamina [2-(4-imidazolil)etilamina] tiene un anillo imidazol y un grupo etilamino como cadena lateral (Granados, 2009).

Es sintetizada intracelularmente por la descarboxilación del aminoácido L-histidina gracias a la enzima L – Histidina descarboxilasa (HDC); presente en el hígado, el riñón y la mucosa gástrica principalmente. Dicha enzima es dependiente del fosfato de piridoxal como cofactor (Palacios *et al.*, 1978; Tran y Snyder, 1981; Martin y Bishop, 1986; Savany y Cronenberger, 1982; Ramos *et al.*, 2009).

A nivel periférico, la histamina es sintetizada por mastocitos, linfocitos, basófilos, plaquetas y células entero-cromafines (ECL) de la mucosa gástrica (Masini *et al.*, 1998; Zwadlo *et al.*, 1998; Kubo y Nakano, 1999; Coruzzi *et al.*, 2001; Granados, 2009; Ramos *et al.*, 2009). En el SNC la histamina proviene de las neuronas histaminérgicas, que se localizan exclusivamente en el núcleo tubero-mamilar del hipotálamo posterior (Wada *et al.*, 1991a; Ramos *et al.*, 2009) y, en menor proporción, de los mastocitos (Garbarg *et al.*, 1976; Ramos *et al.*, 2009).

Almacenamiento y liberación

Los mastocitos y los basófilos son, por excelencia, las células periféricas en las que se almacena y se libera la histamina; estos se encuentran en cantidades importantes en la piel y mucosas (Ramos *et al.*, 2009).

La histamina se almacena en gránulos a través del cotrasportador vesicular de aminas tipo 2 (VTAM-2) y es liberada en respuesta a varios estímulos (Prinz *et al.*, 2003; Alaminos, 2009; Granados 2009).

Para que la histamina pueda ser liberada, debe cruzar la membrana granular y celular. Su liberación puede ser citotóxica, en este caso la histamina saldrá cuando ambas membranas se rompan, o de carácter exocitótico, en donde las membranas se fusionan para verter el contenido granular (Granados, 2009).

Son diversos los agentes físicos y químicos que inducen la liberación de histamina. Dentro de los físicos se encuentran el calor, las radiaciones y el frío. En los químicos se han identificado moléculas que inducen su liberación, como la inmunoglobulina E (IgE), el ácido araquidónico (AA), enzimas como la tripsina y fosfolipasa A2, (Granados 2009; Ramos *et al.*, 2009) algunos polisacáridos (dextrano), anafilotoxinas (proteínas del complemento C3a y C5a), compuesto polibásicos (compuesto 48/80), polipéptidos como la polimixina B, la bradicinina y la sustancia P, así como compuestos oligobásicos y fármacos como la morfina y el Ca^{++} entre otros (Granados, 2009).

La liberación persistente y prolongada de la histamina en el cuerpo, estimula la síntesis rápida por activación de la HDC, fenómeno observado principalmente en macrófagos y neutrófilos, produciendo la denominada histamina “inducible” (Takamatsu *et al.*, 1996; Tanaka, *et al.*, 2004; Ramos *et al.*, 2009).

Por otro lado, en las células cebadas y de origen hematopoyético el aumento en la formación del segundo mensajero 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) inhibe la liberación de la histamina (Tung y Lichtenstein, 1981; Alfonso *et al.*, 2000; Ramos *et al.*, 2009).

En el SNC, la liberación de histamina es inducida por despolarización, inhibiéndose en ausencia de Ca^{++} o por concentraciones elevadas de Mg^{++} , lo que indica la participación de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje y que el mecanismo de liberación (exocitosis) es similar al descrito para los neurotransmisores (Verdiere *et al.*, 1975; Van der Werf, *et al.*, 1987; Ramos *et al.*, 2009). Aquí, la regulación de la síntesis y la liberación se lleva a cabo por autorreceptores del subtipo H3, por heterorreceptores muscarínicos M1, adrenoceptores $\alpha 2$ y GABA_B (Arrang *et al.*, 1983; Gulat *et al.*, 1989; Okakura *et al.*, 1996; Reinheimer *et al.*, 1997; Reinheimer *et al.*, 2000; Ramos *et al.*, 2009).

Inactivación

La histamina liberada al plasma es rápidamente removida del mismo (tiempo medio, $t_{1/2}$, 0.5-2 min) por un sistema de captura dependiente de iones Na^+ y Cl^- , cuya presencia se ha demostrado en células endoteliales, fibroblásticas y oxínticas gástricas (Wollin, 1987; Haddock *et al.*, 1990; Loisel y Wollin 1993; Ramos *et al.*, 2009). La captura de la amina provee así, en los sitios donde el sistema está presente, un mecanismo para regular rápida y eficazmente su concentración en los líquidos extracelulares y, por tanto, la activación de los receptores responsables de los efectos periféricos de la histamina (Ramos *et al.*, 2009).

A diferencia de lo que ocurre para la mayoría de los transmisores químicos, en el SNC no se ha demostrado la existencia de un sistema de recaptura de alta afinidad para la histamina en terminales nerviosas. Sin embargo, se ha reportado la captura de [3H]-histamina por terminales nerviosas aisladas (sinaptosomas) del cerebro de la rata, indicio de la presencia de dicho sistema en el SNC (Sakurai *et al.*, 2006; Ramos *et al.*, 2009). También se ha descrito la captura de la amina por astrocitos en cultivo, sugiriendo la participación de estas células en el cese de la comunicación mediada por la histamina (Huszt, 1998; Osredkar *et al.*, 2009; Ramos *et al.*, 2009).

En los mamíferos, una vez cumplido su fin, la histamina es metabolizada por dos vías: la metilación (97%) y desaminación (Granados, 2009). La metilación es catalizada por la enzima N-metil-transferasa de histamina, utilizando S-adenosil-metionina (SAM) como donador del grupo metilo para producir 3-(*tele*)-metil-histamina, molécula que es posteriormente metabolizada por la monoamino oxidasa tipo B (MAOB), dando como producto final el ácido 3-(*tele*)-metil-imidazol-acético, tal y como se muestra en la Figura 1 (Schayer, 1959; Ogasawara, *et al.* 2006; Ramos *et al.*, 2009). En la desaminación actúa una enzima diaminooxidasa o histaminasa, la cual transforma a la histamina en ácido imidazol-acético, seguida de una conjugación con ribosa para formar el ribósido del ácido imidazolacético (Reilly y Schayer, 1970; Florez y Armijo, 1997; Sander y Kottke, 2008; Granados, 2009; Ramos *et al.*, 2009). En el SNC no se ha detectado la presencia de diamino-oxidasa, indicando que el catabolismo se debe a la vía de metilación (Burkard *et al.*, 1963; Ramos *et al.*, 2009).

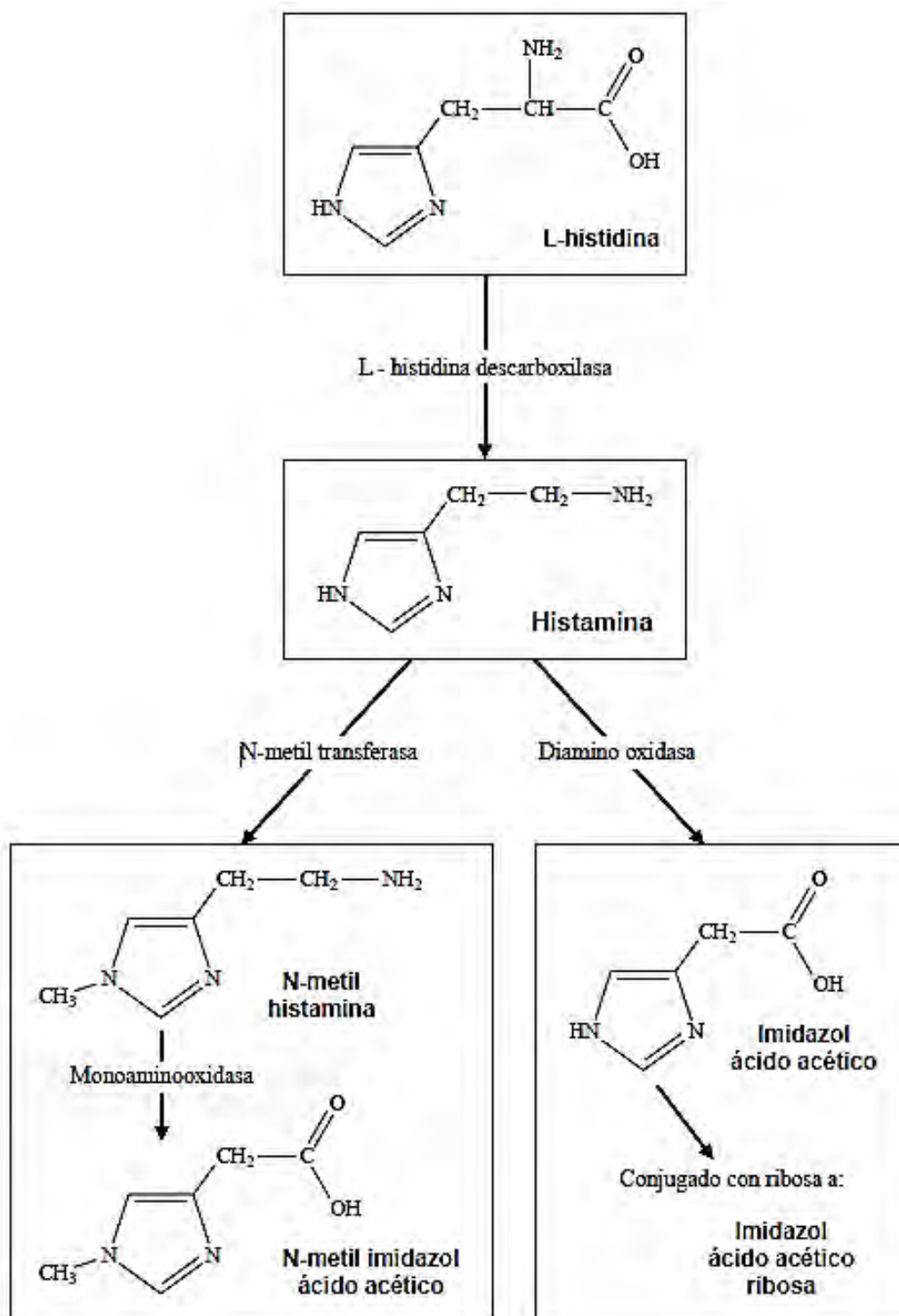


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la histamina
Obtenida de Montes *et al.* (2005).

b. Función de la histamina en el organismo

Cuando la histamina es liberada de mastocitos, basófilos, neuronas histaminérgicas u otras células, se debe de unir a cierto receptor de histamina: H1, H2, H3 o H4 para llevar a cabo sus funciones incluidas en el Cuadro 1 (Arrang *et al.*, 1983; Arrang *et al.*, 1987a; Bedarida *et al.*, 1995; Simons 1998; Liu, *et al.*, 2001). Así, de acuerdo con el receptor estimulado, se presentarán los efectos en los diferentes tejidos, como se muestra en el cuadro siguiente (Montes *et al.*, 2005).

Cuadro 1. Funciones de la histamina por Receptor y órgano/tejido				
Órgano/tejido	H1	H2	H3	H4
SNC	Vigilia, dolor y temperatura, liberación ADH, ACTH y encefalinas, Glucogenólisis	Actividad cerebral, temperatura y secreción de prolactina	Modulación presináptica de la síntesis y liberación de Histamina, Serotonina y Acetilcolina	Presumiblemente participa en procesos inflamatorios como la alergia y el asma
Glándulas suprarrenales	Secreción de catecolaminas en médula suprarrenal	-----	-----	
Estómago	Contracción	Secreción de HCl y pepsina, También produce relajación	-----	
Útero	Contracción	-----	-----	
Corazón	Inotropismo (↑), Cronotropismo (↑) y disminución de la contracción A-V	Inotropismo (↑), Cronotropismo (↑) y Batmotropismo (↑)	-----	
Vasos	Vasodilatación por el factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico) Aumento de la permeabilidad vascular	Vasodilatación mediada por AMPc, Inhibe la activación de neutrófilos, Induce quimiotaxis de basófilos, citotoxicidad de Linfocitos T y producción de citosinas	-----	
Pulmones	Brococonstricción y disminución de las secreciones	Broncodilatación	-----	
Piel	Prurito (epidermis) y dolor (dermis)	-----	-----	

(Modificado de Montes *et al.*, 2005; Paredes, 2009).

Receptores y funcionamiento general de la histamina

Receptores H1

Fueron los primeros en ser identificados, al estudiarse la participación de la histamina en respuestas alérgicas (Ramos *et al.*, 2009).

Estos receptores se expresan en una gran variedad de tejidos, incluyendo el músculo liso de la vía aérea y gastrointestinal, el aparato cardiovascular, la médula suprarrenal, células

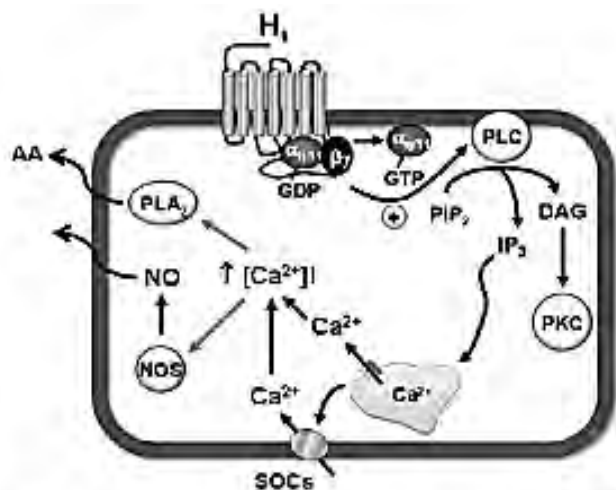


Figura 2. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H1.

endoteliales y linfocitos (Montes *et al.*, 2005). Tienen también una amplia distribución en el SNC, con expresión alta en la corteza, el hipocampo, el núcleo accumbens, el tálamo y el hipotálamo posterior (Martínez-Mir, *et al.*, 1990; Yanai, *et al.*, 1992; Ramos *et al.*, 2009).

El receptor H1 está implicado en reacciones de hipersensibilidad, contracción del músculo liso, liberación

de hormonas y de mediadores de la inflamación, regulación del ciclo vigilia-sueño, reclutamiento de células inflamatorias, entre otras funciones (Montes *et al.*, 2005).

Como se muestra en la figura 2 (Ramos *et al.*, 2009). Los receptores H₁ se acoplan a proteínas G_q que al ser activadas estimulan la acción de la fosfolipasa C (PLC_β) sobre el 4,5-bisfosfato de fosfatidil-inositol (PIP₂) para generar 1,4,5- trifosfato de inositol (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ induce la liberación de Ca⁺⁺ de los depósitos intracelulares, y el vaciamiento de éstos el influjo de Ca⁺⁺, mientras que el DAG activa a la cinasa C de proteínas (PKC), dependiente de Ca⁺⁺ y fosfolípidos. El aumento en la concentración de Ca⁺⁺ debido a la activación de los receptores RH₁ puede inducir la formación de AA por activación de la fosfolipasa A₂ (PLA₂), así como óxido nítrico (NO) por estimulación de la sintasa de óxido nítrico. SOCs: canales de Ca⁺⁺ operados por vaciamiento de los depósitos (Ramos *et al.*, 2009).

Receptores H2

Fueron identificados al estudiar el efecto de la histamina en la secreción ácida del estómago (Black *et al.*, 1972; Ramos *et al.*, 2009). Hoy en día se sabe que también se encuentran en el SNC, hígado, articulaciones, corazón, músculo liso de útero y vascular,

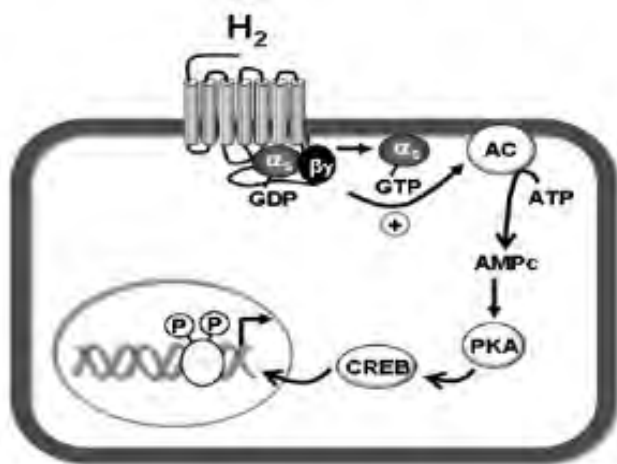


Figura 3. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H2.

basófilos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, células epiteliales y linfocitos B y T (Montes *et al.*, 2005; Ramos *et al.*, 2009). En el SNC se encuentra abundantemente en las neuronas del hipocampo, la amígdala, los núcleos del rafe, la sustancia negra, el neostriado y la corteza cerebral, así como en baja densidad en el cerebelo y el hipotálamo (Traiffort *et al.*, 1992; Faucard y Schwartz, 2007; Ramos *et al.*, 2009).

Entre las funciones del receptor H2 se encuentran: el control de la secreción gástrica de HCl y pepsinógeno, la relajación del músculo liso bronquial, control sobre el latido cardiaco y liberación de enzimas. Así mismo, la histamina tiene un efecto inmunomodulador en este receptor que incluye la inhibición de la respuesta de proliferación linfocitaria ante mitógenos, así como la disminución de la síntesis de anticuerpos y la quimiotaxis, la disminución en la proliferación de células T, la citólisis mediada por células y la producción de citocinas; además de que disminuye la liberación de histamina por los mastocitos y basófilos (Hill *et al.*, 1997; Simons, 1998; Montes *et al.*, 2005; Granados, 2009).

Tal y como se observa en la figura 3 (Ramos *et al.*, 2009). La activación de los RH₂ induce la interacción de proteínas G_{αs} con adenil ciclasas (AC), las cuales catalizan la conversión de Adenosin trifosfato (ATP) a AMPc. El AMPc activa a la cinasa A de proteína (PKA), que fosforila a otras proteínas como la proteína de unión a CRE (CREB), una proteína nuclear que se une al elemento de respuesta al AMPc (CRE) dentro del promotor de genes que responden al AMPc activando la transcripción (Ramos *et al.*, 2009).

Receptores H3

Se localizan en neuronas del SNC, encontrándolos de manera abundante en el bulbo y núcleo olfatorios, la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, el núcleo accumbens, la sustancia negra, el globo pálido, el neostriado, el tálamo y el hipotálamo (Wada *et al.*, 1991b; Pollard *et al.*, 1993; Drutel, *et al.* 2001; Pillot, *et al.* 2002; Ramos *et al.*, 2009; Aquino y Arias,

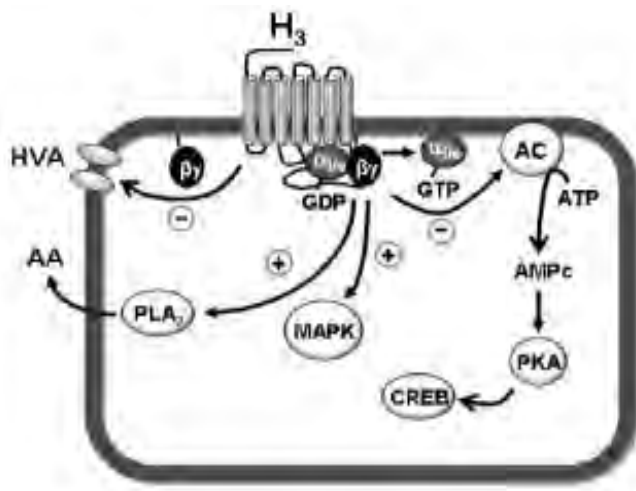


Figura 4. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H3.

2012), así como en los nervios periféricos y mastocitos gástricos. También se encuentran en otros tejidos, incluyendo corazón, vasos sanguíneos, tejido linfoide (adenoides), aparato digestivo y en la vía aérea (Montes *et al.*, 2005).

Entre sus funciones se encuentran: prevenir la broncoconstricción excesiva, inhibir la secreción de ácido gástrico, hacer una

vasodilatación en el cerebro, controlar la producción de histamina en neuronas histaminérgicas (Arrang *et al.*, 1983; Esbenshade *et al.*, 2005) y la liberación de neurotransmisores en el SNC como la acetilcolina, dopamina, norepinefrina y serotonina, entre otros que parecen tener un rol en la atención, vigilancia y cognición (Blandina *et al.*, 1998; Esbenshade *et al.*, 2005; Montes *et al.*, 2005; Granados, 2009; Aquino y Arias, 2012).

Como se indica en la Figura 4 (Ramos *et al.*, 2009). Los RH₃ activan a proteínas G α_{V_0} , cuyas subunidades α_{V_0} inhiben adenil ciclasas (AC) disminuyendo la concentración intracelular de AMPc activando así la PKA y CREB. La activación del receptor induce también la formación de AA por activación de la fosfolipasa A₂ (PLA₂), la inhibición de la apertura de canales de Ca⁺⁺ activados por voltaje de alto umbral (HVA), así como la activación de cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs). (Ramos *et al.*, 2009).

Receptores H4

Es el miembro más recientemente identificado de la familia de receptores de histamina acoplado a proteína G; este presenta propiedades moleculares y farmacológicas distintas de

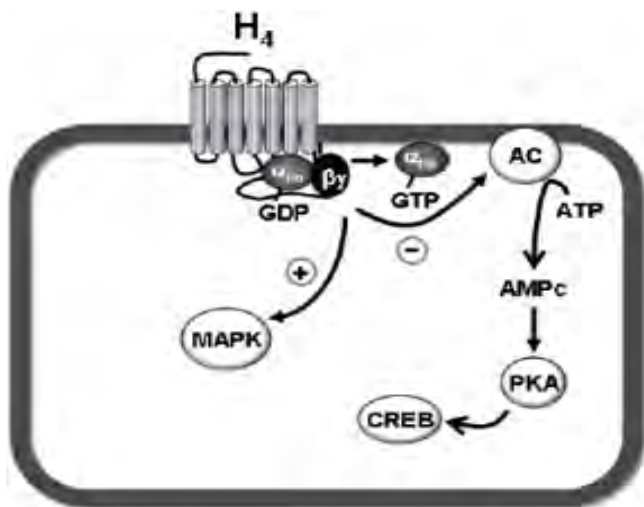


Figura 5. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H4.

H1, H2 y los subtipos de receptores de histamina H3 (Oda *et al.*, 2000; Morse *et al.*, 2001; Alexander *et al.*, 2008; Strakhova, 2009). El ARNm para los receptores H4 se expresa en una serie de tejidos periféricos, incluyendo pulmón, hígado, SNC, corazón, músculo esquelético, médula ósea y el bazo (Oda *et al.*, 2000; Morse *et al.*, 2001) y en el nivel celular, el ARNm del receptor H4 de histamina se expresa también por varias células inmunológicas,

incluyendo eosinófilos, monocitos, neutrófilos, mastocitos, células dendríticas, basófilos y células T (Oda *et al.*, 2000; Morse *et al.*, 2001; Damaj *et al.*, 2007; Strakhova, 2009). Actualmente los receptores H4 de histamina se han implicado en modelos de roedores de inflamación aguda, incluyendo peritonitis inducida por zymosan y colitis experimental, así como en el dolor inflamatorio agudo (Takeshita *et al.*, 2004; Thurmond *et al.*, 2004; Varga *et al.*, 2005; Strakhova, 2009), por lo que se sabe que la función del receptor H4 está regulada por la producción de citocinas inflamatorias como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral, y se presume participa en muchos procesos inflamatorios y quimiotácticos (Liu *et al.*, 2001; Nakamjura *et al.*, 2000; Ling *et al.*, 2004; Montes *et al.*, 2005, Thurmond *et al.*, 2008; Strakhova, 2009).

Cabe destacar que todos los receptores de la histamina están acoplados a una proteína G desde donde se desencadena una cascada de segundos mensajeros, específicamente GTP quien aumenta la cascada de eventos intracelulares que induce la activación de factor Kapa nuclear (NF-k), siendo éste un factor de transcripción que estimula la síntesis de mediadores proinflamatorios (Valero, 2006; Jutel *et al.*, 2005; Granados, 2009).

En la figura 5 (Ramos *et al.*, 2009) se expone como es que los RH₄ tienen una señalización intracelular similar a los de los H₃, ya que activan a proteínas G α_{v_0} , cuyas subunidades α_{v_0} inhiben adenil ciclasas (AC) disminuyendo la concentración intracelular de AMPc. La activación del receptor resulta también en la estimulación de MAPKs, PKA y CREB (Ramos *et al.*, 2009).

La histamina en el desarrollo embrionario

Estudios recientes están sacando a luz nuevas funciones de la histamina durante la gestación (Escobedo y Vargas, 2014).

Durante el desarrollo, la histamina se encuentra ampliamente distribuida en diversos tejidos del embrión, mayormente durante la segunda mitad de desarrollo tanto de rata como de ratón (Nissinen y Panula, 1995).

En esta etapa, se forman las numerosas partes que componen el cerebro y se requiere la generación de diversos tipos de células, entre ellas las neuronas (Escobedo, 2008).

En el desarrollo de sistema nervioso de vertebrados, la histamina es uno de los primeros neurotransmisores en aparecer, presentando concentraciones incluso varias veces mayores que en sistema nervioso de adultos. Durante el desarrollo del cerebro de mamíferos, la histamina se encuentra tanto en neuronas de la región del mesencéfalo como en mastocitos; se han identificado neuronas inmunoreactivas para histamina en el SNC embrionario, las cuales presentan grandes proyecciones a diversas regiones del cerebro (Auvinen y Panula, 1988; Escobedo, 2008; Escobedo y Vargas, 2014). Es interesante señalar que la población de células que sintetizan histamina aparece transitoriamente durante el desarrollo, y es distinta a la que se observa en el organismo adulto, ya que la primera corresponde con el desarrollo de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo raphe (Kinuen *et al.*, 1998; Karlstedt *et al.*, 2003; Escobedo, 2008).

El desarrollo del sistema histaminérgico difiere de otros sistemas aminérgicos debido a que estos últimos presentan dos picos de concentración prenatal (Escobedo y Vargas, 2014).

Las células nerviosas inmunorreactivas para histamina, aparecen en el puente y mesencéfalo en el día embrionario 13 (E13) (Nissinen y Panula, 1995; Escobedo, 2008). En el mesencéfalo, se detectan bajas concentraciones de histamina hasta el día E 12, presentando sus más altas concentraciones en los días E14 y E16, seguidos por un decremento en los días E 17 y E18, y alcanzando las concentraciones vistas en el adulto, a partir del día E 20 (Auvien y Panula, 1988; Vanhala *et al.*, 1994; Escobedo, 2008).

Se ha propuesto que la histamina podría jugar un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso, a pesar de que todavía no se conoce el mecanismo a través del cual podría estar actuando (Fioretti *et al.*, 2004; Escobedo, 2008). Estudios realizados recientemente (Molina *et al.*, 2012; Escobedo *et al.*, 2013; Escobedo y Vargas, 2014) muestran que la

histamina está involucrada en la formación de nuevas neuronas, y se ha sugerido que actúa como un regulador autócrino durante el desarrollo, a través de mecanismos intracelulares y que podría estar implicada en mecanismos de crecimiento y diferenciación celular de las células troncales neurales (Nissinen y Panula, 1995; Escobedo, 2008; Escobedo y Vargas, 2014).

Por otro lado, en el desarrollo del cerebro anterior o telencéfalo, se ha visto que la histamina está involucrada en la decisión que toman las células troncales neurales para convertirse en una subpoblación neuronal específica; así como también en la generación de más células troncales multipotentes, incrementando el número de divisiones celulares (Escobedo y Vargas, 2014).

En el trabajo de Escobedo (2008) se logró estudiar el efecto de la histamina sobre las células troncales neurales aisladas de mesencéfalo ventral de rata, durante la proliferación y la diferenciación in vitro, comprobando la presencia de receptores histaminérgicos en cada etapa y condición de cultivo. La histamina fue capaz de modular la proliferación y sobrevivencia de células troncales neurales in vitro aisladas de MEsV de rata de 12 días de desarrollo embrionario, favoreciendo la diferenciación de neuronas Tuj1⁺ en la concentración de 10mM, obteniendo un 26.5% de neuronas con respecto al total de células, mientras que en condiciones de control el porcentaje fue 18.9% (Escobedo, 2008).

Funciones de la histamina en el Sistema Nervioso

La acción sedante de los antihistamínicos mepiramina y la difenhidramina, llevó a inferir que la histamina ejercía también efectos en el SNC (Parsons y Ganellin, 2006; Haas *et al.*, 2008; Aquino y Arias, 2012). La generación de anticuerpos contra la histamina y la enzima responsable de su síntesis, la HDC, permitió determinar la presencia de neuronas histaminérgicas en el SNC y la distribución de sus axones (Panula y Yang, 1984; Watanabe *et al.*, 1984; Aquino y Arias, 2012).

Estas neuronas se localizan exclusivamente en el núcleo tubero-mamilar del hipotálamo y envían sus axones al cerebro, el cerebelo y la médula espinal por lo que la histamina liberada por estas abarca casi todas las áreas esenciales del SNC (figura 6), permitiendo la participación de la histamina en la regulación de diversas funciones como el ciclo vigilia-sueño, la actividad locomotora, funciones autónomas y vestibulares, la ingestión de agua y alimentos, la nocicepción, la memoria y el aprendizaje (Haas y Panula, 2003; Aquino y Arias, 2012; Escobedo y Vargas, 2014).

Las acciones de la histamina en el Sistema Nervioso de los mamíferos se deben principalmente a su interacción con receptores acoplados a proteínas G. A la fecha se han clonado cuatro de estos receptores y tres de ellos (H1, H2 y H3) se expresan de manera abundante en el SNC (Haas y Panula, 2003; Leurs *et al.*, 2005; Aquino y Arias, 2012). Adicionalmente, resulta importante destacar que esta molécula regula su propio sistema al controlar la expresión de los receptores H1, H2 y H3 por la cual actúa y su propia liberación en las neuronas histaminérgicas (Martínez *et al.*, 1990; Escobedo y Vargas, 2014).

Dependiendo del receptor presente en cada región, éste realizará una función determinada al activarse como: el mantenimiento y la regulación de la sinapsis para evitar problemas de sobre-excitabilidad, el control de la motilidad, la función de vigilia y la sensibilidad al dolor, la liberación de ciertas hormonas y neurotransmisores; específicamente la propia histamina, acetilcolina, noradrenalina, 5-HT serotonina, dopamina, glutamato, ácido γ -aminobutírico (GABA), los neuropéptidos sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y hormonas (adrenocorticotrópica, luteinizante, prolactina, vasopresina, oxitocina, de crecimiento y la estimulante de tiroides) (Netti *et al.*, 1982; Knigge *et al.*, 1986; Mitsuma *et al.*, 1986; Miyake *et al.*, 1987; Kjaer *et al.*, 1992; Knigge *et al.*, 1999; Ramos *et al.*,

2009), que a su vez están involucrados en la regulación de la temperatura, alimentación, control energético, comportamiento y regulación de las sales en el cuerpo entre otras (Aquino y Arias, 2012; Escobedo y Vargas, 2014).

En el SNC, el receptor H3 se expresa en alta densidad en la corteza cerebral, los ganglios basales (neostriado, globo pálido y sustancia negra reticulada: SNr), la corteza entorrinal, el núcleo accumbens y el complejo amigdalóide (Pillot *et al.*, 2002; Aquino y Arias, 2014). La comparación con la expresión del RNAm correspondiente indica que la mayoría de los H3Rs se encuentra en terminales nerviosas, pero en el neostriado, la corteza cerebral y el hipocampo el receptor se expresa también en los cuerpos neuronales y sus dendritas (figura 7) (Aquino y Arias, 2012).

Aunque el SNC contiene a la gran mayoría de los RH3, estos receptores se encuentran también en los axones de las neuronas de los sistemas simpático y parasimpático (Poli *et al.*, 1991; Silver *et al.*, 2002; Leurs *et al.*, 2005; Aquino y Arias, 2012).

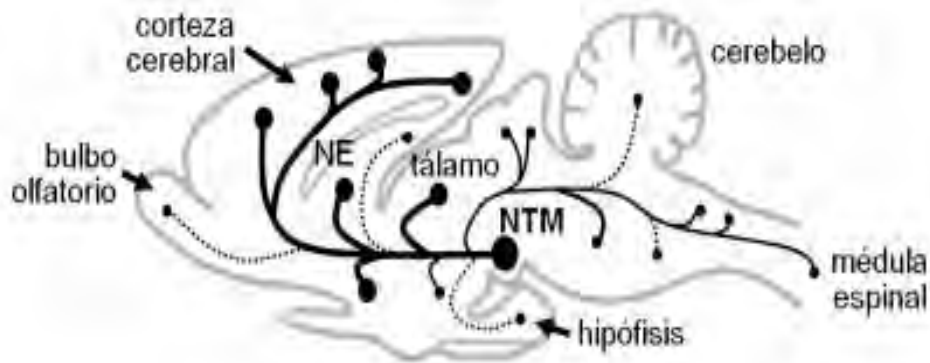


Figura 6. Inervación histaminérgica del SNC de los mamíferos. Se esquematiza el SNC de la rata. NTM, núcleo tuberomamilar del hipotálamo (Aquino y Arias, 2012).

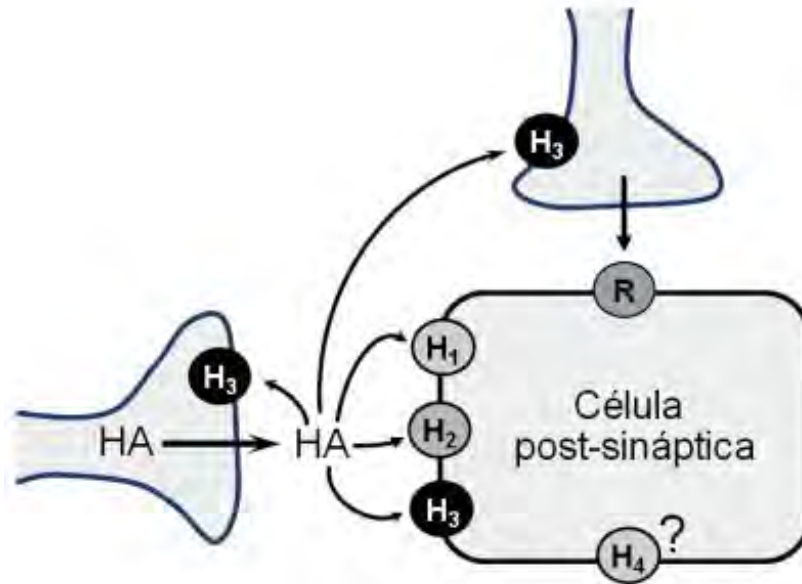


Figura 7. Localización celular de los receptores a histamina H1-H4 en el SNC. HA, histamina; H1, receptor H1; H2, Receptor H2; H3, receptor H3; H4, receptor H4 (Aquino y Arias, 2012).

Funciones de la histamina en el sistema inmune

Los RH1, RH2 y RH4 participan en la inflamación y otras respuestas del sistema inmunológico; por lo tanto, la histamina puede modificar la respuesta inmune dependiendo de su concentración y del receptor activado. La estimulación de los RH1 aumenta la adhesión y quimiotaxis de los eosinófilos y los neutrófilos (Tanaka e Ichikawa, 2006; Ramos *et al.*, 2009); en los primeros induce la producción de superóxido (Pincus *et al.*, 1982; Ramos *et al.*, 2009) y aumenta la expresión de receptores a factores del complemento como C3b (Anwar y Kay, 1980; Ramos *et al.*, 2009). Asimismo, se ha observado que la activación de los RH1 favorece la proliferación de las células T y B (Banu y Watanabe, 1999; Nakane *et al.*, 2004; Ramos *et al.*, 2009). Un hallazgo relevante es el aumento de las respuestas tipo Th1 por acción de los RH1 (Jutel *et al.*, 2001; Ramos *et al.*, 2009). Las células endoteliales también expresan RH1 y su activación incrementa la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y la selectina P (Lo y Fan 1987; Kubes y Kanwar 1994; Yamaki *et al.*, 1998; Ramos *et al.*, 2009). Otros efectos de los RH1 son la disminución de la inmunidad humoral y la estimulación de la producción de IgE (Akdis *et al.*, 2006; Ramos *et al.*, 2009).

Los leucocitos expresan RH2 (Kleine-Tebbe *et al.*, 1992) y la estimulación de estos receptores reduce la activación, quimiotaxis y desgranulación de neutrófilos y eosinófilos (Seligmann *et al.*, 1983; Ramos *et al.*, 2009). En los monocitos y las células dendríticas, la activación de RH2 suprime la producción del factor de necrosis tumoral- α y de la interleucina-12, y aumenta la producción de la interleucina-10 (Jutel *et al.*, 2001; Idzko *et al.*, 2002; Ramos *et al.*, 2009). Otro efecto importante de los RH2 es la inhibición de las respuestas Th1 (Elenkov *et al.*, 1998; Jutel *et al.*, 2001; Ramos *et al.*, 2009), efecto opuesto al generado por activación de los RH1. Asimismo, se ha observado que los RH2 inhiben la síntesis de anticuerpos en los linfocitos B, la proliferación de linfocitos T y la inmunidad celular (Sansoni *et al.*, 1985; Fujimoto y Kimata 1994; Ramos *et al.*, 2009).

Debido a que los RH3 son expresados principalmente en el SNC, no se ha reportado una participación importante en la función del sistema inmune. Sin embargo, se ha descrito que la activación del receptor inhibe la liberación de citocinas por macrófagos alveolares, mastocitos y células dendríticas (Bissonnette, 1996; Ramos *et al.*, 2009).

La activación de los RH4 promueve la quimiotaxis de los mastocitos, eosinófilos y células dendríticas por movilización de Ca^{++} intracelular, sin efecto en la desgranulación (Hofstra *et al.*, 2003; Gutzmer *et al.*, 2005; Ramos *et al.*, 2009), así como la polimerización de la actina, cambios en la morfología celular y en la expresión de moléculas de adhesión, eventos requeridos para la migración celular (Buckland *et al.*, 2003; Ling *et al.*, 2004; Ramos *et al.*, 2009). La activación de los RH4 induce también cambios en la localización tisular de los mastocitos, lo que explicaría la redistribución de estas células en la mucosa nasal observada en la rinitis alérgica (Fokkens *et al.*, 1992; Slater *et al.*, 1996; Ramos *et al.*, 2009). Otros agentes quimiotácticos, como el CXCL12, pueden potenciar la respuesta funcional inducida por estimulación de los RH4 (Godot *et al.*, 2007). La activación de estos receptores puede regular la función de los linfocitos T, ya sea por acción directa o modulando otras células como las dendríticas (Dunford *et al.*, 2006; Ramos *et al.*, 2009), habiéndose reportado que la estimulación de los RH4 presentes en las células T CD8^+ induce la producción de interleucina-16, que actúa como agente quimiotáctico de las células T CD4^+ (Gantner *et al.*, 2002; Ramos *et al.*, 2009).

En conjunto, estos datos permiten considerar a la histamina como un agente relevante en el funcionamiento normal del sistema inmunológico y como un blanco terapéutico en patologías del mismo (Ramos *et al.*, 2009).

Funciones de la histamina en el aparato gastrointestinal

El estómago de los mamíferos, presenta la peculiaridad de poder producir grandes cantidades de ácido clorhídrico. La secreción ácida es sumamente importante para la digestión y defensa del aparato digestivo, éste se produce como respuesta a factores como la ingesta de alimento y la condición calórica del individuo en ese momento (Alaminos, 2005).

El nervio vago en el SNC, es el responsable del inicio de la secreción ácida (Álvarez, 1948; Alaminos, 2005). Hay dos acontecimientos cruciales para el inicio de la secreción ácida; estos son: la activación de la célula parietal (Edkins, 1906; Alaminos, 2005) y el incremento del flujo sanguíneo. Este último depende de la secreción de prostaglandinas (Ferraz y Wallace, 1996; Alaminos, 2005) y del óxido nítrico liberado por las células endoteliales de los vasos sanguíneos gástricos subepiteliales mediada por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Miyake *et al.*, 1996; Alaminos, 2005) o por la acción de la histamina actuando a través del receptor H2 (Bertaccini y Coruzzi, 1989; Gantz *et al.*, 1991; Alaminos, 2005).

La secreción del ácido clorhídrico se produce por las células parietales en la mucosa oxíntica del estómago. La regulación central de la secreción se relaciona con estructuras corticales y de la médula espinal, mientras que la regulación periférica parece más bien depender de los sistemas nervioso, endocrino y paracrino; principalmente por acción de la gastrina que actúa sobre las ECL de la mucosa fúndica en el receptor CCK-B iniciando así la liberación de histamina (Alaminos, 2005; Cui y Waldum, 2007).

En la porción basal de la membrana de las células parietales se encuentran receptores de 3 sustancias que intervienen en la regulación de la secreción de ácido clorhídrico: receptor M3 para acetilcolina, receptores H2 para la histamina, y receptores CCK-2 de la gastrina (Alaminos, 2005; Feldman, 2006; Granados, 2009).

La histamina es secretada por las células parecidas a las enterocromafines (ECL) y en menor proporción por los mastocitos y las terminaciones nerviosas del plexo submucoso. Las células enterocromafines están localizadas en la porción más basal de las células parietales y su secreción de ácido es regulada primordialmente por la gastrina y el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) (Cui y Waldum, 2007).

La función principal de la histamina es la de estimular la secreción gástrica, actuando sobre las células parietales de la mucosa oxíntica al unirse a los receptores H₂ (Arias y Guerrero, 1995); los cuales aumentan el AMPc intracelular a través de la proteína Gs, mientras que los receptores muscarínicos y los receptores de gastrina ejercen sus efectos aumentando el Ca⁺⁺ libre intracelular. Los cambios intracelulares interactúan de manera que la activación de un tipo de receptor potencia la respuesta de otro a la estimulación (Granados, 2009).

Con respecto a la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico, la somatostatina es la sustancia que la inhibe bloqueando la liberación de gastrina a partir de las células G y así mismo inhibiendo la producción de histamina (Prinz *et al.*, 1999; Cui y Waldum, 2007).

c. Participación de la histamina en procesos patológicos

Hipersensibilidad

Como se menciona en el trabajo de Valdez *et al.*, 2007, las reacciones de hipersensibilidad son procesos patológicos que resultan de las interacciones específicas entre antígenos (Ag) y anticuerpos (Ac) o linfocitos sensibilizados.

El término hipersensibilidad se refiere a la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico (Valdez *et al.*, 2007).

Gell y Coombs clasificaron los mecanismos inmunopatogénicos o reacciones de hipersensibilidad en 4 tipos, en cada uno de ellos participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores solubles (Valdez *et al.*, 2007).

- Tipo I: son reacciones en las que los Ag se combinan con Inmunoglobulinas (Ig) E específicos que se hallan fijados por su extremo Fc (Fracción cristalizable) a receptores de la membrana de mastocitos y basófilos de sangre periférica (Valdez *et al.*, 2007).

- Tipo II: son reacciones mediadas por la interacción de Ac Ig G e Ig M preformados con Ag presentes en la superficie celular y otros componentes tisulares (Valdez *et al.*, 2007).

- Tipo III: son reacciones producidas por la existencia de inmunocomplejos (IC) circulantes de Ag-Ac que al depositarse en los tejidos provocan activación de fagocitos y daño tisular (Valdez *et al.*, 2007).

- Tipo IV: son reacciones de hipersensibilidad celular o mediada por células, causadas por linfocitos T sensibilizados al entrar en contacto con el Ag específico, pudiendo producir una lesión inmunológica por efecto tóxico directo o a través de la liberación de sustancias solubles (linfocinas) (Valdez *et al.*, 2007).

Puesto que la histamina juega un papel sumamente importante en el mecanismo de hipersensibilidad tipo 1 se describirá con mayor detalle a continuación:

Hipersensibilidad Tipo I:

Corresponde a las reacciones de hipersensibilidad inmediata que se producen dentro de los 15 min desde la interacción del Ag con la Ig E preformada en personas previamente sensibilizadas a ese antígeno. En primer lugar se produce la entrada del Ag por piel o mucosas del árbol respiratorio, o tracto gastrointestinal y son captados por las células presentadoras de Ag, que estimulan a los linfocitos Th2 a secretar un patrón de citoquinas que a la vez estimulan a linfocitos B- Ag específicos para producir Ig E específica; ésta se fija a receptores de mastocitos y basófilos. En esta primer etapa se produce la sensibilización al alérgeno; cuando se halla nuevamente expuesta al Ag se produce la unión del mismo a la Ig E específica fijada a la membrana de dichas células y conduce a la degranulación. Esto da lugar a la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios (histaminas, factores quimiotácticos, leucotrienos, factor activador de plaquetas) que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción glandular, espasmo del músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos y otras células inflamatorias, responsables de la sintomatología. Estas reacciones tempranas se acompañan entre las 2 a 4 h de una reacción de fase tardía que se produce después del contacto con el Ag, con infiltración de células inflamatorias (Valdez *et al.*, 2007).

Manifestaciones clínicas: la inflamación mediada por Ig E es responsable de reacciones que por lo general son localizadas afectando a un órgano en particular, por Ej.: vías respiratorias, aparato digestivo, piel, o bien provocar reacciones sistémicas como el shock anafiláctico (Valdez *et al.*, 2007).

Se incluyen en veterinaria las siguientes enfermedades: Rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma felino, alteraciones cutáneas, dermatitis atópica, alergia física (frío, luz solar, calor, traumatismo leve), alergia a alimentos (pollo y soya los más comunes), alergia a fármacos/inmunógenos (antibióticos beta lactámicos, AINES, sulfas), alergia a las picaduras de insectos (picadura de pulga) y anafilaxia. La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica provocada por la liberación de histamina y otros mediadores, es de inicio súbito y dura menos de 24 h, produciendo síntomas como: edema laríngeo, angioedema, obstrucción de vía aérea inferior, hipotensión o colapso circulatorio, vómitos, diarrea, urticaria (Valdez *et al.*, 2007).

Tumores

La actividad de la HDC se encuentra aumentada en tejidos tumorales (Panula *et al.*, 2000; Sieja *et al.*, 2005; Ramos *et al.*, 2009), sugiriendo la participación de la histamina en la generación y el crecimiento de tumores. Al respecto, se han reportado efectos proliferativos de la histamina en líneas celulares derivadas de tumores colo-rectales, de mama, melanoma y astrocitoma humanos (Bolton *et al.*, 2000; Hernandez *et al.*, 2001; Ramos *et al.*, 2009). En células de melanoma humano, la inhibición de la expresión de la HDC por transfección de oligonucleótidos antisentido disminuye significativamente la proliferación celular, indicando que la histamina ejerce un efecto trófico paracrino (Hegyesi *et al.*, 2001; Ramos *et al.*, 2009).

En medicina veterinaria podemos mencionar al mastocitoma como tumor relevante ya que es una de las entidades patológica más comunes en Medicina Veterinaria, representando hasta un 20% de todos los tumores de piel, el 6% de todas las neoplasias, y casi el 27% de las neoplasias cutáneas malignas en perros; difícilmente estandarizable con una gran variabilidad clínica y biológica (Peruzzo, 2007).

Los procesos patológicos que involucran a estas neoplasias pueden diferenciarse en procesos reactivos o neoplásicos. Los reactivos son típicos de los procesos inflamatorios de naturaleza alérgica producidos por un proceso de degranulación mastocitaria; donde se liberan sustancias como: heparina, histamina, un factor quimiotáctico para los eosinófilos, dopamina, prostaglandinas, hidrolasas ácidas y serotonina (lauchas y ratas, ausente en el hombre), debido a un estímulo y son los que producen toda la sintomatología asociada o “síndromes paraneoplásicos”, tales como aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, espasmos de la musculatura lisa, secreción de mucus, quimiotaxis para eosinófilos y basófilos, prurito, hemorragias, aumento del tiempo de coagulación y retardo de la cicatrización de heridas. Mientras que los neoplásicos son multifocales y varían de nódulos aislados con eritema pruriginoso y edema circundante, a nódulos múltiples (Peruzzo, 2007).

La manipulación de los nódulos superficiales durante el examen clínico puede inducir a la desgranulación con el consiguiente edema y eritema, fenómeno llamado “signo de Darier” y es una reacción considerada asimilable a la triple respuesta de Lewis inducida por la inyección intradérmica de histamina (Peruzzo, 2007).

En la mastocitosis sistémica las manifestaciones clínicas más comunes son depresión, anorexia, vómitos, diarrea, úlceras gastrointestinales, trombosis, hemorragias y muerte por ruptura esplénica; atribuidas a la liberación de histamina cuyo aumento estimularía a los receptores H2 de las células gástricas parietales causando aumento del ácido clorhídrico y de la motilidad gástrica; a su vez produciendo un daño endotelial por el cual se produce dilatación de las vénulas y de los capilares, aumentando su permeabilidad y desarrollando trombosis intravascular en nivel de las arteriolas y necrosis isquémica de la mucosa. Razón por la cual se recomienda el uso de antihistamínicos como adyuvantes en los tratamientos citostáticos para estas neoplasias en específico (Peruzzo, 2007).

Por otra parte, la histamina puede jugar un papel importante en los procesos cancerígenos no solamente por la neoplasia en sí, sino por el tratamiento de la misma; por ejemplo en el caso de la doxorubicina, las arritmias cardíacas producidas por la toxicidad aguda de este fármaco, se debe a la liberación de catecolaminas mediadas por la histamina (Peruzzo, 2007).

d. Aspectos generales del uso de antihistamínicos

Son un grupo de fármacos que se caracterizan por tener una acción directa sobre los receptores de la histamina o de serotonina. Estos, se consideran antagonistas competitivos típicos ya que, no impiden la liberación de histamina, sino que evitan que ésta actúe en los receptores tisulares específicos al bloquearlos, impidiendo así su acción y su efecto farmacológico (Paredes 2009; Ruíz y Hernández, 2010). En cambio los Inhibidores de la liberación de histamina son sustancias que reducen la desgranulación de células cebadas y basófilos, la cual se presenta en la interacción Ag-IgE (Paredes, 2009).

Por tratarse de este tipo de antagonistas, es importante que los antihistamínicos se encuentren disponibles antes de que la histamina ocupe los receptores, ya que estos fármacos son más eficaces para evitar los efectos de la histamina que para revertirlos. Así, existen variantes en la respuesta clínica, dependientes del momento de su administración y del intervalo con que se apliquen (Paredes 2009; Ruíz y Hernández, 2010).

El término antihistamínico se reserva normalmente para los antagonistas de receptores H1. Estos disminuyen o eliminan las mayores acciones de la histamina en el cuerpo, al competir reversiblemente por el sitio de unión del receptor en los tejidos (Martindale, 1999; Gómez, 2003).

Los antihistamínicos en general se absorben con eficacia después de su administración oral en los animales monogástricos. Por esta vía los efectos farmacológicos aparecen a los 20 – 45 min después de su aplicación; intervalo que se acorta si se administran vía intramuscular (IM) o vía endovenosa (IV). Sin embargo, esta última no es recomendada, ya que suelen aparecer signos de estimulación nerviosa y trastornos cardiovasculares de moderados a severos (Ruíz y Hernández, 2010).

Tras su administración, se distribuyen ampliamente en el organismo, y se encuentran concentraciones significativas en pulmón, bazo, riñón, cerebro, músculo y piel. Casi la totalidad de una dosis. Su biotransformación se lleva a cabo principalmente en el sistema microsomal de los hepatocitos, aunque también puede llevarse a cabo en pulmón y riñón (Ruíz y Hernández, 2010).

Es importante hacer mención que la terapia con antihistamínicos es solo sintomática, ya que no afecta a los factores que desencadenan la liberación de histamina, sino que sólo la antagoniza. Por eso es indispensable mantener la administración de los fármacos hasta que se eliminen los agentes etiológicos (Ruíz y Hernández, 2010).

Estos fármacos se utilizan para tratar reacciones inflamatorias mediadas por histamina como urticaria, reacciones a picaduras de insectos y problemas pruriginosos así como en terapéutica de úlceras gástricas y síndrome ácido péptico, entre otras. Actualmente se sabe que tienen efectos ansiolíticos moderados por su acción a nivel subcortical, donde producen bloqueo de la Acetilcolina y efectos antidiscinéticos, por lo que algunos de estos fármacos son útiles en la terapéutica del síndrome de Parkinson en seres humanos y en veterinaria se pueden utilizar en alteraciones locomotrices de origen central en perros, como las que se presentan en las secuelas de Distemper canino (Paredes, 2009). En un futuro se espera que los antihistamínicos puedan ser utilizados en trastornos de humor y del sueño, ansiedad, hiperactividad, psicosis, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, por sus efectos en el SNC que están en investigación (Esbenshade *et al.*, 2008).

Usualmente estos son atóxicos, sólo si existe sobredosificación puede ocurrir una intoxicación aguda. Éstos tienen además, algunos efectos sedativos, anticolinérgicos y antieméticos además de su actividad antihistamínica. La sedación es un efecto adverso que se manifiesta con signos como ataxia, somnolencia y desorientación. También pueden ocurrir trastornos de tipo gastrointestinales si se administra durante mucho tiempo por vía oral (PO), y en caso de que se administre tópicamente pueden llegar a ocasionar una dermatitis alérgica (Gómez, 2003; Ruíz y Hernández, 2010).

Los antihistamínicos no deben de ser usados junto con tranquilizantes, anestésicos, narcóticos, parasimpaticolíticos y antifungales como el Ketoconazol e Itraconazol, ni deben emplearse en prueba de tuberculina. Así mismo es importante considerar que éstos disminuyen el efecto de los esteroides, andrógenos e hidrocortisona (Ruíz y Hernández, 2010).

e. Clasificación de los antihistamínicos

Los antihistamínicos se clasifican inicialmente por el tipo del receptor al que tienen afinidad, de tal manera que estos pueden ser Antihistamínicos H1, H2, H3 o bien H4 (Ruíz y Hernández, 2010).

Dentro de los antihistamínicos H1 encontramos 2 clasificaciones adicionales; una por su clase, relacionada a sus características químicas, y otra por su generación de origen. De acuerdo a su clase, estos se han separado en seis grupos: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, piperizinas, piperidinas y fenotiazinas (Cuadro 2). Y de acuerdo a su generación se han clasificado en clásicos o sedantes, nuevos o no sedantes y en metabolitos activos en potencial desarrollo como se muestra en la tabla a continuación (Montes *et al.*, 2005; Ruíz y Hernández, 2010).

Cuadro 2. Clasificación de los antihistamínicos H1

Clase	Primera generación, clásicos o sedantes	Segunda generación, nuevos o no sedantes	Metabolitos activos en potencial desarrollo ¿tercera generación?
Alquilaminas	Bronferinamina Clorfeniramina Tripolidina	Acrivastina	
Piperazinas	Hidroxicina Meclicina	Cetirizina Oxatomida	Levocetiricina
Piperidinas	Azatadina Difenilpiralina Ciproheptadina	Astemizol Terfenadina Loratadina Misolastina Ketotifeno Ebastina	Norastemizol Fexofenadina Desloratadina
Etanolaminas	Clemastina Difenhidramina		
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelendiamina		
Fenotiazinas	Prometazina		
Otros		Azelastina	

(Modificado de Montes *et al.*, 2005).

La principal diferencia entre las generaciones, es el efecto a veces estimulante o depresor en el SNC que inducen los antagonistas H1 de la primera generación; causados gracias a su constitución en base a anillos aromáticos sustituyentes alquilo que los hacen lipofílicos y capaces de cruzar la barrera hematoencefálica (Granados, 2009). Los derivados de etanolamina y etilendiamina tienen una actividad anticolinérgica mayor al de otros antihistamínicos, con los efectos colaterales correspondientes. Son conocidas sus propiedades antieméticas y contra el vértigo de éstos, aunque en comparación, son menos eficaces que los fenotiazínicos (Paredes, 2009).

Muchos de los antihistamínicos de segunda generación tienen diferencias estructurales respecto a los de la primera. Debido a estas diferencias, la polaridad del fármaco aumenta y su capacidad de cruzar barreras disminuye. Considerando que a mayor liposolubilidad, mayor efecto a nivel del SNC, fármacos como el astemizol, cetiricina, loratadina y terfenadina no tienen efecto a nivel central, pues no logran atravesar la barrera hematoencefálica disminuyendo así efectos colaterales como la sedación (Paredes, 2009).

Dentro de los antihistamínicos H2 y H4 no existen otro tipo de clasificaciones. En la actualidad se cuenta con 4 antagonistas del receptor H2: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina que se encargan de inhibir la secreción de jugo gástrico, tanto la estimulada por la histamina como por la gastrina, pentagastrina y estimulación colinérgica endógena o exógena (Granados, 2009). Para el caso de los antihistamínicos H3 se puede hablar que existen 2 tipos: los agonistas H3 y los antagonistas del mismo. Los primeros funcionan como antihistamínicos gracias a un mecanismo de retrocontrol negativo, mediado por un autoreceptor específico, el cual inhibe la liberación y síntesis de la histamina en el SNC sin efecto sobre los receptores H1 y H2. Los segundos bloquean competitivamente las acciones de la histamina como la mayoría de los antagonistas (Arcger y Greaves, 1993; Gómez, 2003).

Hoy en día, todavía se encuentran en fase de experimentación los antihistamínicos H3 y H4 por lo que hasta el momento no hay productos veterinarios comerciales en el mercado (Gómez, 2003; Granados, 2009). Si bien no pueden considerarse unos antihistamínicos como tal a los inhibidores de liberación de histamina como el cromoglicato sódico y el ketotifeno, son de un gran valor terapéutico por lo que se describirán más adelante (Paredes, 2009).

f. Descripción farmacológica de los antihistamínicos de uso veterinario de acuerdo a su clasificación.

- **Antihistamínicos H1**

Los antagonistas de los receptores H1 son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de la histamina con los receptores H1 (Goodman y Gilman, 1996; Florez y Armijo 1997; Gómez, 2003). Sin embargo, su acción no es del todo selectiva porque inhiben también con frecuencia receptores colinérgicos tanto periféricos como centrales, receptores serotoninérgicos y ejercen otras acciones farmacológicas con utilización terapéutica o con consecuencia adversas (Florez y Armijo 1997; Gómez, 2003).

Usualmente se utilizan para contrarrestar los signos causados por la liberación de histamina principalmente anafilaxis, rinoconjuntivitis alérgica y urticaria, así como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, picaduras de insectos y reacciones medicamentosas con prurito, entre otras (Madrirdejos y Bistuer, 2004).

Como ya se ha mencionado con anterioridad, los antihistamínicos H1 se clasifican en clásicos o de primera generación y en modernos o no sedantes (Madrirdejos y Bistuer, 2004).

La primera generación tiene una molécula de etilamina y un grupo aminoterciario, unido generalmente por una cadena de 2 o 3 carbonos con dos sustitutos aromáticos (AR1, AR2). El tipo de átomo que los une se ha utilizado para caracterizar estos compuestos (Lizárraga y Sumano, 1998). Los principales antihistamínicos de primera generación son: difenhidramina, clemastina, clorfenamina, triprolidina, prometazina, azatidina y ciproheptadina. Estos presentan un inicio de acción más rápido (de unos 15 a 30 min) que los de segunda generación, son muy lipofílicos y poco selectivos y ésto produce un mayor número de efectos adversos de tipo anticolinérgico (sequedad de boca, retención urinaria), serotoninérgico (aumento de peso), alfa adrenérgico (hipotensión) y dopaminérgico (disquinesia, tinnitus y el más frecuente que es la sedación que puede afectar del 7 al 42% de los pacientes). La susceptibilidad a los efectos adversos presenta una gran variabilidad individual. A veces la sedación puede ser beneficiosa en pacientes con urticaria o dermatitis atópica y en la mayoría de los pacientes la sedación suele disminuir después de la primera

semana de tratamiento, así mismo pueden producir taquifilaxia (pérdida de efectividad) en tratamientos prolongados (Madrirdejos y Bistuer, 2004).

La cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina, mizolastina y los de más reciente comercialización: rupatadina, desloratadina y levocetirizina pertenecen a la segunda generación de antihistamínicos H1 (Madrirdejos y Bistuer, 2004).

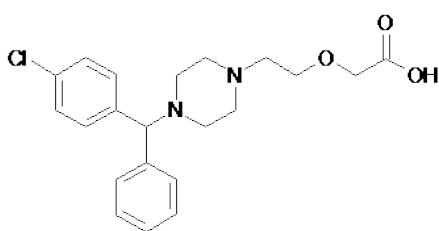
En general todos los antihistamínicos de segunda generación, presentan una buena absorción PO y una elevada unión a proteínas plasmáticas. El inicio de acción es más lento que con los clásicos; tienen un carácter relativamente lipófilo por lo que atraviesan la barrera hematoencefálica con dificultad, produciendo una sedación entre 2-23%, mientras que la sedación con placebo era del 0- 11% (datos de los ensayos clínicos con antihistamínicos). La mayoría presenta metabolización hepática (en menor tasa la fexofenadina, cetirizina y levocetirizina). Todos presentan un cierto aclaramiento renal (principalmente la cetirizina) y por este motivo en casos de insuficiencia renal se tienen que reducir las dosis. Los nuevos antihistamínicos H1 (rupatadina, levocetirizina, y desloratadina) no poseen diferencias fundamentales en sus propiedades farmacocinéticas respecto al resto de antihistamínicos H1 de segunda generación. La posibilidad de producir sedación o modificaciones de las actividades diarias son muy pequeñas a las dosis habituales; aunque, cuando se aumentan estas dosis se pueden producir efectos adversos (Madrirdejos y Bistuer, 2004).

En un meta análisis reciente, en el que se evaluó la sedación y los efectos sobre las actividades habituales entre la difenhidramina (primera generación) frente los antiH1 de segunda generación, las diferencias no fueron muy grandes entre los antihistamínicos (Madrirdejos y Bistuer, 2004).

La difenhidramina presentaba un mayor efecto sedante pero este no estaba exento en los antihistamínicos de segunda generación (Madrirdejos y Bistuer, 2004).

A continuación se hace la descripción farmacológica de los antihistamínicos H1 utilizados en medicina veterinaria, en orden alfabético:

Cetirizina



1. Nombre genérico: Cetirizina, Cetirizine, UCB-P071, P-071, Cetirizini, Cetirizin, Cetirizino.

2. Origen y química: Metabolito humano de hydroxicina derivado de las piperacinas.

3. Acción farmacológica: antihistamínico de receptores celulares H1 periféricos, no sedante.

4. Farmacocinética: No hay información específica de su farmacocinética en perros. En gatos después de una dosis oral de 5 miligramos (mg), la distribución de volumen fue de 0.26L/Kg y la eliminación de 0.3mL/L/min. La eliminación terminal de media vida fue aproximadamente de 11 h. La concentración de plasma restante permaneció cerca de los 0.85 microgramos mcg/mL (una concentración reportada como efectiva para humanos) por 24 h (h) después de la dosificación. Tras la administración oral en humanos, la cetirizina alcanza su pico de concentración en aproximadamente una hora. La comida puede retrasar pero no afectar la capacidad de absorción. Está ligado 93% ligado a proteínas plasmáticas humanas y los niveles en cerebro son aproximadamente del 10% de aquel encontrado en plasma. Aproximadamente el 80% es excretado por orina sin cambios.

5. Farmacodinamia: Como otros antihistamínicos H1, actúa al competir con la histamina por los sitios en el receptor H1 en células efectoras antagonizando así sus efectos.

6. Posología: Resumida en el cuadro 3.

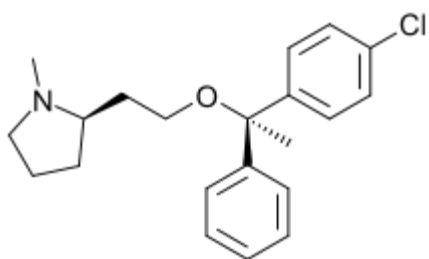
Cuadro 3. Posología de la cetirizina en caninos y felinos

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none">• Dermatitis atópica 1mg/Kg PO cada 24h (Control prurito) o 5-10mg Dosis total (Dt) PO cada 24h.• Dermatitis alérgica 1mg/Kg PO cada 12h.
Felinos	<ul style="list-style-type: none">• Adyuvante en el tratamiento de rinosinusitis crónica no responsiva o dermatopatías eosinofílicas 5mg Dt PO cada 12h.• Prurito 2.5-5mg Dt PO cada 24h.

(Modificado de Plumb, 2008 y Ruiz y Hernández, 2010).

7. Usos terapéuticos: Control de prurito en dermatitis atópica (18% de los perros) y dermatitis alérgica en perros, como adyuvante en el tratamiento de rinosinusitis crónica no responsiva o dermatopatías eosinofílica y en tratamiento de prurito felino.
8. Reacciones adversas: Vómito, hipersalivación, somnolencia. Raras reacciones de hipersensibilidad o hepatitis.
9. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la hidroxicina. Ajustar dosis en pacientes con daño renal o hepático severo. No utilizar el producto comercial combinado con pseudoefedrina en perros o gatos.
10. Interacciones: Efecto aditivo en el uso de Depresores del SNC.
11. Forma farmacéutica: Zyrtec®, Zyrtec-D 12 Hour® (Plumb, 2008; Ruiz y Hernández, 2010).

Ciproheptadina



1. Nombre genérico: Hidrocloridio de cyproheptadino.
2. Origen y química: Derivado de las piperidinas.
3. Acción farmacológica: Antihistamínico H₁, antiserotoninérgico.

4. Farmacocinética: Datos limitados disponibles. Se absorbe bien tras la administración oral. Sus características de distribución no están bien descritas, pero en humanos alcanza niveles sanguíneos en una hora, los cuales disminuyen paulatinamente hasta cero en un periodo de seis h. Es aparentemente metabolizado totalmente en el hígado por hidroxilación y sus metabolitos son excretados en orina; su eliminación es reducida en falla renal.

5. Farmacodinamia: Como otros antihistamínicos H₁, actúa al competir con la histamina por los sitios en el receptor H₁ en células efectoras antagonizando así sus efectos. Tiene acción específica orexigénica, por medio de la activación del centro del apetito del hipotálamo.

6. Posología: Resumida en el cuadro 4.

Cuadro 4. Posología de la ciproheptadina en caninos, felinos y equinos

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none">• Antihistamínico 0.3-2mg/Kg PO cada 12h.• Estimulante del apetito 0.2mg/Kg PO cada 12h.• Síndrome serotoninérgico: 1.1mg/Kg PO cada 4 o 6h (en caso de mucho vomito administrar rectal con solución salina).
Felinos	<ul style="list-style-type: none">• Estimulante de apetito 0.35-1mg/Kg PO cada 12h o 1-4 mg/gato PO cada 12 o 24h.• Asma felino: 2mg Dt PO cada 12h por 4-7 días.• Antihistamínico: 2mg Dt PO cada 12h.• Síndrome serotoninérgico: 2-4mg Dt PO cada 4-6h (en caso de mucho vomito administrar rectal con solución salina).
Equinos	<ul style="list-style-type: none">• Cabeceo: 0.3-0.6 mg/Kg PO cada 12h.• Cushing: 0.25mg/Kg PO cada 24 PO 4-8 semanas.

(Modificado de Plumb, 2008 y Tennant, 2012).

7. Usos terapéuticos: Antihistamínico, antiprurítico, estimulante del apetito, adyuvante en tratamiento del síndrome serotoninérgico, asma felino, Cushing equino.

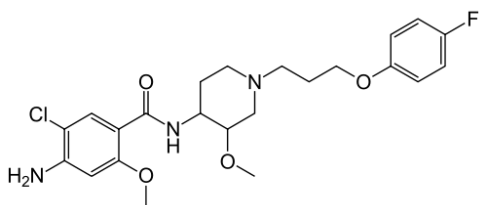
8. Reacciones adversas: Sedación, resequedad de mucosas, agitación paradójica (gatos), anemia hemolítica (gatos), depresión (caballos), anorexia (caballos), letargia (caballos).

9. Contraindicaciones: Hipersensibilidad, uso con precaución en pacientes con obstrucción de vejiga, hipertrofia prostática, falla cardíaca severa, glaucoma y obstrucción pieloduodenal.

10. Interacciones: Acción sinérgica con depresores del SNC como barbitúricos y tranquilizantes. Baja la eficacia de sertralina, fluoxetina y paroxetina.

11. Forma farmacéutica: Periactin® (Plumb, 2008; Ruiz y Hernández, 2010; Tennant, 2012).

Cisaprida



1. Nombre genérico: Cisaprida.
2. Origen y química: Antihistamínico H₁ y antiserotonérgico, derivado benzamídico de la Cis-4-amino-3-metoxipiperidina. Su fórmula es cis-4-amino-5-cloro-N-[1-(3,4-fluorenóxil)-propil]-3-metoxi-4-

piperidil-2-monohidrato de metoxibenzamida.

3. Acción farmacológica: Estimulante de la motilidad del TGI y procinético gastrointestinal.

4. Farmacocinética: Absorción.- se absorbe con eficacia después de su administración PO, sus efectos aparecen a los 20-45 min después de su administración, este intervalo se acorta cuando se administra IM. Distribución.- ampliamente en el organismo y se encuentran concentraciones significativas en pulmón, bazo, riñón, cerebro, músculo y piel, casi en la totalidad de una dosis. Biotransformación.- se lleva a cabo principalmente en el sistema microsomal de los hepatocitos, también puede llevarse a cabo en pulmón y riñón. Excreción.- por orina.

5. Farmacodinamia: Su efecto se basa en la estimulación de receptores colinérgicos y placas motoras de músculo liso gastrointestinal principalmente, en donde también interviene la serotonina.

6. Posología: Resumida en el cuadro 5.

Cuadro 5. Posología del cisaprida en caninos y felinos

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none">• Favorecer la motilidad 0.5mg/Kg cada 8h PO.• Regurgitación asociada a megaesófago 0.5mg/Kg cada 8-24h PO.• Antiemético de 0.1-0.5mg/Kg cada 8h PO.
Felinos	<ul style="list-style-type: none">• 2.5 a 5mg/Kg cada 12h PO.

(Modificado de Sumano y Ocampo, 2006 y González, 2008).

7. Usos terapéuticos: Síndrome ácido-péptico, reflujo por megaesófago, úlceras irritativas, subestenosis pilóricas, tricobezoares subobstructivos, estreñimiento crónico, reflujo gastroesofágico, náuseas, para aumentar la motilidad gastrointestinal, previene la atonía

gástrica. Mejora el tránsito esofágico, así como la contractilidad antroduodenal, aumenta el tono del esfínter esofágico y aumenta el vaciamiento gástrico, ya que promueve la liberación de acetilcolina.

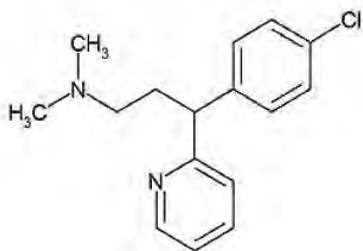
8. Reacciones adversas: En general es atóxico sólo si existe sobredosificación puede ocurrir una intoxicación aguda, que incluye, sedación, ataxia, somnolencia y desorientación. También pueden ocurrir trastornos gastrointestinales si se administra durante mucho tiempo PO. En caso de administrarse tópicamente puede llegar a ocasionar dermatitis alérgica. En ocasiones induce modificación de la agudeza visual.

9. Contraindicaciones: En casos de hemorragia gastrointestinal, obstrucción gástrica completa y perforación. No se recomienda en animales que no vayan a comer posteriormente o que padezcan periodos prolongados de anorexia.

10. Interacciones: Asociada con cimetidina, ranitidina o famotidina es excelente para el control de úlceras gastrointestinales y síndrome ácido- péptico debido a que aumentan su disponibilidad de la cisaprida. El sulfato de atropina bloquea las acciones gastrointestinales de la cisaprida. No debe ser usada junto con tranquilizantes, anestésicos, narcóticos y parasimpaticolíticos. Disminuye el efecto de esteroides, andrógenos e hidrocortisona. No administrarse con antifungales como el ketaconazol e itraconazol. La cisaprida interfiere con la absorción gástrica de fármacos como digoxina, tetraciclinas y fluoroquinolonas.

11. Forma farmacéutica: Prepulsid®, Propulsid®, Kinestase®, Tadasil® (Louzao, 2002; Maddison y Guilford, 2004; Ocampo *et al.*, 2004; PLM, 2005^a; PLM 2005^b; Sumano y Ocampo, 2006; González, 2008; Ruiz y Hernández, 2010).

Clemastina



1. Nombre genérico: Clemastina, mecloprodin, fumarato de clemastina, HS-592, Meclastina.

2. Origen y química: Derivado de la etanolamina.

3. Acción farmacológica: antihistamínico de receptores celulares H₁, actividad anticolinérgica.

4. Farmacocinética: Su pico de concentración se encuentra a las 2- 4h después de la aplicación oral y sus pico de efecto es a las 5-7h. Los efectos del fármaco duran 12h.

5. Farmacodinamia: Como otros antihistamínicos H₁, actúa al competir con la histamina por los sitios en el receptor H₁ en células efectoras antagonizando así sus efectos.

6. Posología: Resumida en el cuadro 6.

Cuadro 6. Posología de la clemastina en caninos y felinos

Especie	Posología
Caninos	• 0.05 a 0.1 mg/Kg 12 h IM PO.
Felinos	• 0.68 mg/12 h o 0.4-0.5mg DT /12h PO.

(Modificado de Tennant, 2012 y Sumano *et al.*, 2013).

7. Usos terapéuticos: Indicada en el control de prurito crónico en gatos y perros con una eficacia relativamente mayor a otros antihistamínicos. De hecho, es el antihistamínico probado más eficaz para el control del prurito, aunque su eficacia en atopia va del 20-30% Sin embargo, algunos autores mencionan que ciertos casos refractarios se controlan mejor con otros antihistamínicos como la hidroxizina.

8. Reacciones adversas: Constipación, disuria, somnolencia. Su uso prolongado en perros puede generar arritmias cardíacas debido al efecto directo que ejerce sobre la repolarización cardíaca, hiperactividad paradójica, diarrea.

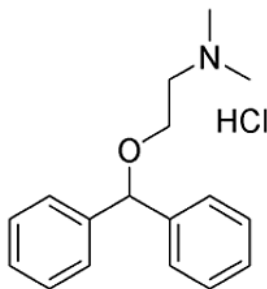
9. Contraindicaciones: Hipersensibilidad, uso con precaución en pacientes con obstrucción de vejiga, hipertrofia prostática, falla cardíaca severa, glaucoma y obstrucción pieloduodenal.

10. Interacciones: Se ha mencionado que su uso en combinación con ácidos grasos omega produce una sinergia del producto, incrementando su eficacia en varios casos de prurito.

Acción aditiva con depresores del SNC, intensificación de los efectos anticolinérgicos en combinación con inhibidores de la monoamina oxidasa como la furazolidona y el amitraz.

11. Forma farmacéutica: Tavist Allergy®, Dayhist-1®, Agasten®, Aller-Eze®, Antihist - 1®, Clamist®, Contact 12 Hour Allergy®, Tavegyl® (Plumb, 2008; Ruíz y Hernández, 2010; Tennant, 2012; Sumano *et al.*, 2013).

Clorfeniramina



1. Nombre genérico: Clorfenamina, Clorfeniramina.

2. Origen y química: Es una alquilamina, cuyo nombre químico es γ -(4-clorofenil)- N,N-dimetil-2 -pirimidinpropanamida; 2-p-cloro-alfa-(2-dimetilaminoetil)-bencil-piridina.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico de receptores celulares H₁, ejerciendo su efecto sobre músculo liso de bronquios e intestino, así como en las manifestaciones alérgicas.

4. Farmacocinética: Absorción.- se presenta adecuadamente en vías gastrointestinales principalmente en monogástricos. Los efectos farmacológicos aparecen a los 20-45 min después de la administración, aunque este intervalo se acorta si se aplica por vía IM e incluso se obtienen efectos inmediatos cuando se administra por vía IV, sin embargo esta última no es recomendada, ya que suelen aparecer signos de estimulación nerviosa y trastornos cardiovasculares. Distribución.- en 2h alcanzan concentraciones plasmáticas máximas, los efectos suelen durar de 4 a 6h. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluso atraviesa la barrera placentaria. Biotransformación.- se lleva a cabo principalmente en el sistema microsomal de los hepatocitos. Excreción.- se elimina por orina y leche.

5. Farmacodinamia: Posee una acción directa sobre los receptores de la histamina o de serotonina, de esta manera se fijan los receptores bloqueando la unión de estos con la histamina e impidiendo así su acción y su efecto farmacológico. Algunos autores han considerado que también posee actividad anticolinérgica y antiemética.

6. Posología: Resumida en el cuadro 7.

Cuadro 7. Posología de la clorfeniramina en Caninos, felinos y hurones

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none">• 0.22 a 1 mg/Kg /8 h PO o 2-4mg Dt cada 12-24h PO.• 4-12mg PO cada 8-12h (No exceder 0.5mg/Kg cada 12h), en prurito 0.4-0.8 mg/Kg cada 8 o 12h.
Felinos	<ul style="list-style-type: none">• 1 – 2 mg cada 24 h.• 2-4mg Dt por gato PO cada 8-12h.
Hurones	<ul style="list-style-type: none">• 1-2mg/Kg PO cada 8 o 12h.

(Modificado de Fuentes, 2002 y Plumb, 2008).

7. Usos terapéuticos: Alergia (perros y gatos) caracterizada por urticaria, atopia, picaduras de artrópodos o insectos y problemas pruriginosos, que son asociados a la liberación de histamina. De hecho, es importante señalar que en cerca del 80-85% de las reacciones alérgicas no se involucra a la histamina tanto en perros como en gatos. No tiene tendencia a producir somnolencia y de hecho es el más idóneo de los antihistamínicos para utilizar en h de vigilia.

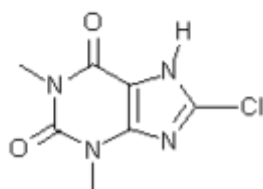
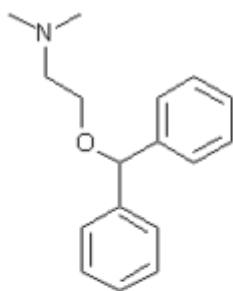
8. Reacciones adversas: Puede ocurrir sedación la cual se manifiesta con signos como ataxia, somnolencia, desorientación, también pueden ocurrir trastornos de tipo gastrointestinal si se administra durante mucho tiempo por vía PO. Tópicamente pueden llegar a ocasionar una dermatitis alérgica. Con la sobredosis se presenta estimulación del SNC y en casos extremos la muerte. Los efectos anticolinérgicos incluyen sequedad de la boca, garganta, nariz y ojos; retención urinaria, disuria y atonía intestinal. En casos severos se pueden observar taquicardia y arritmias ventriculares.

9. Contraindicaciones: Se debe utilizar con precaución en animales cardiopatas o con insuficiencia renal, glaucoma, hipertrofia prostática, obstrucción piloroduodenal o de vejiga e hipertiroidismo.

10. Interacciones: No utilizarse junto con tranquilizantes, anestésicos, narcóticos, parasimpaticolíticos y cualquier agente depresor del SNC, ya que provoca sedación profunda. Por otra parte, disminuye el efecto de esteroides como los andrógenos e hidrocortisona. No administrarse junto con antifungales (ketoconazol e itraconazol), ya que se aumentan las concentraciones plasmáticas del antihistamínico. El amitraz puede potenciar su actividad y efectos anticolinérgicos.

11. Forma farmacéutica: Antadex-H®, Afrinex®, Bregamin®, Cloro-Trimetón®, Derimeton®, Hista-clor® (Fuentes, 2002; Puigdemont, 2002; Day, 2004; PLM, 2005a; PLM, 2005b; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2008; Ruíz y Hernández, 2010; Tennant, 2012).

Difenhidramina



1. Nombre genérico: Clorhidrato de difenhidramina o diimenhidrinato cloroteofilinato.

2. Origen y química: Es un éter o derivado de la etanolamina, receptor celular H1 que tiene una molécula de etilamina y un grupo amino terciario unido generalmente por una cadena de dos o tres carbonos con dos sustitutos aromáticos (AR1, AR2). El tipo de átomo que los liga se ha utilizado para caracterizar a estos compuestos. Su nombre químico es 2-difenilmetoxi-N,N-dimetiletanoamina.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico, antialérgico, antiespasmódico y antitóxico. Además de que tiene propiedades sedantes, anticolinérgicas, antitúxicas y antieméticas.

4. Farmacocinética: Absorción:- eficaz en la administración PO en los animales monogástricos. Distribución.- se distribuyen ampliamente en todo el organismo y se encuentran concentraciones significativas en pulmón, bazo, riñón, cerebro, músculo y piel, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-2h. Atraviesa barrera placentaria. Biotransformación.- casi la totalidad de la dosis administrada se biotransforma en el sistema microsomal hepático, pulmón y riñón. Excreción.- se elimina principalmente por orina como metabolitos que se excretan en 24h, pero quedan trazas en orina por 7 días.

5. Farmacodinamia: Antagonismo competitivo con la histamina sobre el receptor H1, por lo que inhibe la contracción muscular del tracto gastrointestinal, antagoniza el efecto broncoconstrictor, disminuye la permeabilidad capilar por lo cual disminuye la formación de edema antagonizando los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores en el gato.

6. Posología: Resumida en el cuadro 8.

Cuadro 8. Posología de la difenhidramina en distintas especies

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none">• Antihistamínico: 2-4mg/Kg cada 8-12h PO 1mg/Kg cada 8-12h IM, SC, IV (no exceder 40mg DT).• Urticaria con angioedema 2mg/Kg IM cada 12h con prednisona 2mg/Kg IM cada 12h y epinefrina 1: 10000: 0.5-2mL SC.

	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxis 3-4mg/Kg IM con 0.5-1mg/Kg IV de Dexamentasona fosfato. • Antihemético: 2-5mg/Kg PO, IM, IV cada 8h. • Adyuvante en tratamiento de envenenamiento con carabamatos u organofosforados: 1-4mg/Kg PO cada 8h- 12 h PO. • Antiprurítico: 25-50mg PO cada 8-12h.
Felinos	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínico: 0.5- 4 mg/Kg PO cada 8- 12h o 2-4mg Dt cada 12-24h. • Anthemético: 2-4mg/Kg PO, IM cada 8h.
Equinos	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia 0.25-1mg/Kg IV, IM. • Enfermedades alérgicas de la piel (atopia) 0.75-2mg/Kg PO cada 12h.
Bovinos	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia 0.5-1 mg /Kg IM o IV. • Como adyuvante en el tratamiento de laminitis aséptico 55-110 mg /100Kg IV o IM.
Hurones	<ul style="list-style-type: none"> • Prevacunación: 2mg/Kg PO, IM o IV 10 min antes de vacunar. • Previo a tratamiento con Doxorubicina: 5mg Dt IM.
Cuyes	<ul style="list-style-type: none"> • 75mg/Kg PO.
Conejos	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínico 1-2 mg/Kg PO cada 12h.
Aves	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito en psitácidos 2mg/Kg PO cada 12h.

(Modificado de Church, 2004 y Tennant, 2012).

7. Usos terapéuticos: Urticaria, anafilaxia, alergia e infecciones del aparato respiratorio, antitusígeno, rinitis, prevención del mareo, eczema húmedo, otitis eczematosa aguda, picadura de insectos, problemas pruriginosos, enfisema pulmonar, quemaduras, tos por dirofilarias, choque, conjuntivitis alérgica, angioedema. En este punto, se debe recordar que no todos los procesos alérgicos en los perros y gatos son mediados por la histamina.

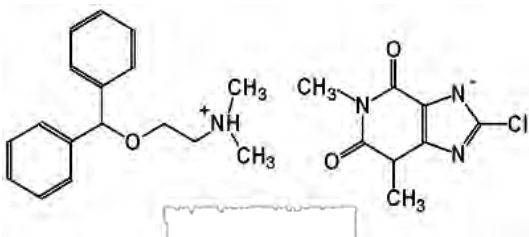
8. Reacciones adversas: Por vía IM e IV puede causar signos de estimulación nerviosa y trastornos cardiovasculares, sobre todo en gatos. También causa depresión, sequedad bucal, letargia, anorexia, ataxia, somnolencia, convulsiones, midriasis, mareos, confusión, malestar, vómito, diarrea, distorsión de la visión, diplopatía, dificultad de la micción, estreñimiento, vértigo, palpitaciones, cefalea, urticaria, fotosensibilidad, anemia hemolítica, hipotensión, dolor epigástrico, choque anafiláctico, depresión respiratoria y emesis.

9. Contraindicaciones: Debido a sus efectos colinérgicos se debe usar con cuidado en los pacientes con problemas cardiacos o hipertensos. Son pacientes de cuidado aquellos que cursen con glaucoma, úlcera peptídica, hipertrofia prostática, obstrucción de la vejiga y obstrucción piloroduodenal.

10. Interacciones: Tiene sinergismo con tranquilizantes, anestésicos y narcóticos, disminuye el efecto de los esteroides, andrógenos, hidrocortisona y progesterona. Por el contrario, potencializa el efecto de la adrenalina, así como el efecto anticoagulante de la heparina y la warfarina. No se deben administrar con antifungales como ketaconazol o itraconazol.

11. Forma farmacéutica: Anti-Stamin®, Histaffler®, Histafin®, Benadryl®, Drafen® (Meyers *et al.*, 1982; Babe y Serafín, 1996; Burkhalter *et al.*, 1999; Puigdemont, 2002; Church, 2004; PLM, 2005a; PLM, 2005b; Sumano y Ocampo, 2006; González, 2008; Plumb, 2008; Ruiz y Hernández, 2010; Tennant, 2012).

Dimenhidrinato



1. Nombre genérico: Dimenhidrate, Dimenhidrato.

2. Origen y química: Químicamente es la mezcla de difenhidramina y 8- cloroteofilina.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico de receptores celulares H1 con efectos antimareo.

4. Farmacocinética: No se han hecho estudios formales de farmacocinética de dimenhidrato en perros ni en gatos. Se sabe que su distribución es buena e incluso aparece en leche de perras y gatas lactantes. Se elimina vía renal y su inicio de efecto requiere de tan solo 20 -30 min. Tiene una duración de efecto de 6-8h.

5. Farmacodinamia: Inhibe la estimulación del laberinto directamente, aunque no se ha determinado si lo hace por bloqueo de receptores H1.

6. Posología: Resumida en el cuadro 9.

Cuadro 9. Posología del dimenhidrato en caninos y felinos

Especie	Posología
Caninos	• 4-7mg/Kg PO en perros con un máximo de 50mg/perro cada 8h.
Felinos	• 12-13mg Dt (gato adulto) PO cada 8h. Se prefiere administrarlo con un poco de comida para mitigar efectos adversos.

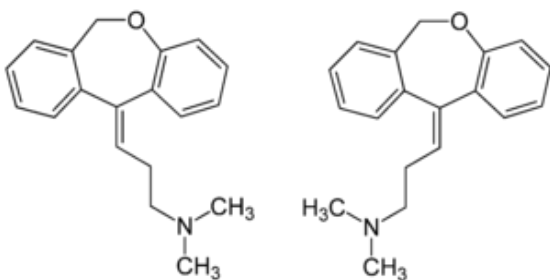
(Modificado de Sumano *et al.*, 2013).

7. Usos terapéuticos: Se usa para prevenir y tratar náusea, vómitos y vértigo asociado con mareos causados por movimiento y muy secundariamente como antihistamínico. Se usa en el síndrome vestibular idiopático del perro que es una especie de síndrome de Menier de perros viejos con náusea, deambulación en zig-zag, cabeza torcida y de aparición súbita en perros aparentemente sanos.

8. Reacciones adversas: Sedación, resequedad de cavidad bucal, y en perros con hipertrofia prostática puede generar dificultad a la micción. Ocasionalmente hay diarrea, vómito y pérdida del apetito. En estos casos es mejor no repetir la dosis pues puede ser un caso de hipersensibilidad. En perros de trabajo se notará una merma de sus actividades. En sobredosis puede haber excitación y convulsiones, letargo o coma con depresión respiratoria e incluso la muerte.

9. Contraindicaciones: No en glaucoma, problemas gastrointestinales ni epilepsia.
10. Interacciones: Puede aumentar los efectos de los medicamentos que actúan como depresores del SNC de la epinefrina y el efecto de los medicamentos anticolinérgicos.
11. Forma farmacéutica: Dramamine ®, Gravol ® (Ruíz y Hernández, 2010; Sumano *et al.*, 2013).

Doxepin



1. Nombre genérico: Hidrocloridio de doxepin, NSC-108160, P-3693^a.

2. Origen y química: Derivado de un atidepresivo tricíclico.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico, anticolinérgico y alfa-1adrenérgico.

4. Farmacocinética: Se absorben bien PO y se metaboliza en el hígado.

5. Farmacodinamia: En el SNC la doxepina inhibe la recepción de norepinefrina y serotonina (5HT) por la membrana neuronal presináptica incrementando así sus concentraciones sinápticas.

6. Posología: Resumida en el cuadro 10.

Cuadro 10. Posología del doxepin en caninos, felinos y aves

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none">• Dermatitis psicogenicas 3-5mg/Kg PO cada 8-12h (máxima dosis 150mg/perro cada 12h..• Atopia: 0.5-5 mg/Kg PO cada 8-12h.
Felinos	<ul style="list-style-type: none">• 0.5-1mg/Kg PO cada 12h-24 hasta 25 -50mg Dt por gato 3 o 4 semanas.
Aves	<ul style="list-style-type: none">• Ansiedad o prurito 0.5-2mg/Kg PO cada 12h.

(Modificado de Plumb, 2008).

7. Usos terapéuticos: Atoalias, dermatosis psicogenicas, ansiedad y prurito.

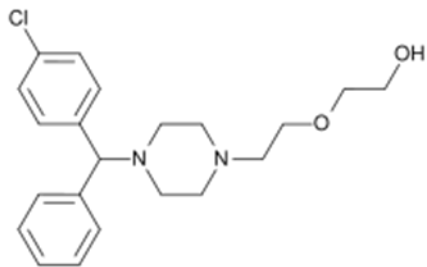
8. Reacciones adversas: Aritmias ventriculares, hiperexcitabilidad, letargia y distres gastrointestinal.

9. Contraindicaciones: Sensibilidad a tricíclicos, uso concomitante, con inhibidores monoaminoxidasa, perros con glaucoma o retension urinaria.

10. Interacciones: Accion aditiva, con anticolinérgicos, depresores del SNC, aumenta el riesgo del síndrome serotoninérgico al combinarse con meperidina, dextrometofano, pentazocina, fluoxetina, paroxetina, sertraline, e inhibidores monoaminoxidasa. Su uso en combinación con simpaticomiméticos, incrementa el riesgo de efectos cardiacos.

11. Forma farmacéutica: Adapin®, Anten®, Aponal®, Deptran®, Desixopeni®, Doneurin®, Doxal®, Doxepia®, Gilex®, Mareen®, Quitaxen®, Sinequan®, Triadapin®, Xepin®, Zonalon® (Plumb, 2008; Tennant, 2012).

Hidroxicina



1. Nombre genérico: Embonato de hidroxisina, pamoato de hidroxisina o HCL de hidroxisina.

f. Origen y química: Derivado de piperacinas.

g. Acción farmacológica: Antiestamínico, antiprurítico con cualidades sedantes, broncodilatador antiemético, antiespasmódico y anestésico local.

h. Farmacocinética: Es rápidamente y bien absorbida PO. Sus efectos por lo general consisten por 6-8h en perros y arriba de 12h en gatos. Aparentemente es metabolizado en el hígado.

i. Farmacodinamia: Como otros antihistamínicos H1, actúa al competir con la histamina por los sitios en el receptor H1 en células efectoras antagonizando así sus efectos.

j. Posología: Resumida en el cuadro 11.

Cuadro 11. Posología de la hidroxicina en diversas especies

Especie	Posología
Caninos	• Antiprurítico 2.2mg /Kg PO cada 8h.
Felinos	• Antiprurítico y enfermedad recurrente de tracto urinario bajo idiopático 1-2mg/Kg o 5-10 mg Dt PO cada 8- 12h.
Hurones	• 2mg/Kg PO cada 8h.
Equinos	• 0.5-1mg/Kg IM o PO cada 12h.
Aves	• Prurito 2mg /Kg cada 8 -12h o 1.5-2 mg por 4 onzas de agua.

(Modificado de Plumb, 2008y Tennant, 2012).

k. Usos terapéuticos: Prurito, dermatitis alérgica por piquete de pulga, alergias, automutilación, enfermedad recurrente de tracto urinario bajo idiopático.

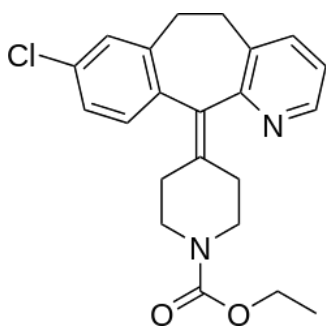
l. Reacciones adversas: Sedación, hiperexcitabilidad, temblores (perros), polidipsia (gatos), depresión (gatos), cambios conductuales (gatos).

m. Contraindicaciones: Hipersensibilidad, uso con precaución en pacientes con obstrucción de vejiga, hipertrofia prostática, falla cardíaca severa, glaucoma y obstrucción pieloduodenal.

n. Interacciones: Efecto aditivo con anticolinérgicos y depresores del SNC (barbitúricos, tranquilizantes, etc). Puede inhibir o revertir el efecto vasopresor de la epinefrina (utilizar norepinefrina o metaraminol).

o. Forma farmacéutica: Vistaril®, Atarax®, Masmoran® (Plumb, 2008; Ruiz y Hernández, 2010; Tennant, 2012).

Loratadina



1. Nombre genérico: Loratadina.

2. Origen y química: Derivado piperidínico.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico, antialérgico y antitóxico. Además de que tiene propiedades sedantes y antitusivas

4. Farmacocinética: La loratadina es activa por vía PO.

Después de su administración, el comienzo de la acción antihistamínica tiene lugar hacia las 1-3h con un efecto máximo a los 1-12h y una duración del efecto que se extiende a más de 24h. Cuando se administra con el alimento, la absorción aumenta en un 40-50% aunque el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones máximas aumenta. Sin embargo, ninguno de estos dos efectos tiene significancia clínica. Se une a proteínas plasmáticas en un 97% y se excreta en la leche materna. Experimenta un metabolismo hepático intenso a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, originando metabolitos inactivos. La semivida de eliminación de este fármaco y de sus metabolitos es de 8.4h y 28h, respectivamente. La eliminación tiene lugar por vía renal y fecal.

5. Farmacodinamia: Antagonismo competitivo con la histamina sobre el receptor H1 por lo que antagoniza el efecto broncoconstrictor, disminuye la permeabilidad capilar por lo cual disminuye la formación de edema antagonizando los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores.

6. Posología: Resumida en el cuadro 12.

Cuadro 12. Posología de la loratadina en caninos

Especie	Posología
Caninos	• 0.5 mg/Kg cada 24h.

(Modificado de Ruiz y Hernández, 2010)

7. Usos terapéuticos: Urticaria, alergia e infecciones del aparato respiratorio, antitusígeno, rinitis, angioedema, dermatitis, blefaroconjuntivitis alérgicas.

8. Reacciones adversas: Somnolencia y/o la sedación son los efectos secundarios más frecuentes.

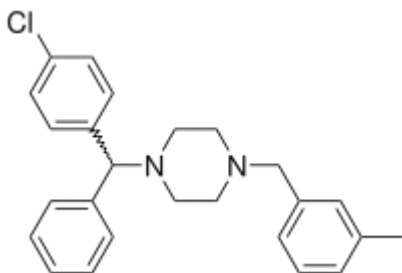
9. Contraindicaciones: Hipersensibilidad, lactancia.

10. Interacciones: La cimetidina, eritromicina y el ketoconazol han demostrado interferir con el metabolismo de la loratadina, probablemente mediante un mecanismo de inhibición de

la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, lo que ocasiona un aumento de las concentraciones plasmáticas de loratadina y de sus metabolitos. Sin embargo, estas concentraciones elevadas de loratadina no van acompañadas de una prolongación del QT, ni de cambios electrocardiográficos ni tampoco se ha observado un aumento significativo de efectos secundarios.

11. Forma farmacéutica: Alergan®, Alledryl®, Clarityne® (PLM, 2005a; PLM, 2005b; Ruiz y Hernández, 2010).

Meclizina



1. Nombre genérico: Meclicina, meclicine, meclinium, meclocine, paracloramina.

2. Origen y química: Derivado de las piperacinas.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico H1 con efectos antieméticos, anticolinérgico, antiespasmódico.

4. Farmacocinética: Se absorbe bien PO, se metaboliza probablemente en hígado y sus metabolitos pueden cruzar la barrera placentaria. Tiene una vida media en suero de 6h.

5. Farmacodinamia: Antagoniza en forma competitiva los efectos de la histamina, deprime al SNC, tiene propiedades anticolinérgicas, antieméticas, antiespasmódico, antihistamínicas.

6. Posología: Resumida en el cuadro 13.

Cuadro 13. Posología de la meclizina en diversas especies

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 2 mg/Kg / 8 – 12h. • Antiemético 4mg/Kg PO cada 24h. • Vértigo, enfermedad vestibular periférica, antihistamínico 25mg DT PO cada 24h.
Felinos	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mg/Kg. • Vértigo 12.5mg Dt PO cada 24h o 6.25mg/5Kg PO cada 24h. • Antiemético 4mg/Kg PO cada 24h.
Conejos	<ul style="list-style-type: none"> • Torticolis 2-12mg/Kg PO cada 24h.
Equinos y bovinos	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 2 mg/Kg.

(Modificado de Sumano *et al.*, 2013).

7. Usos terapéuticos: Antiemético, vértigo, náuseas, prevención de mareo por transporte, laberintitis, torticolis (conejos).

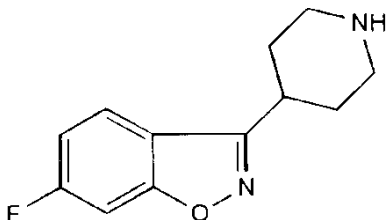
8. Reacciones adversas: Resequedad oral, pérdida de apetito, constipación o diarrea, cefalea, temblores, fatiga, somnolencia, pérdida de la visión, vómito y efectos teratogénicos.

9. Contraindicaciones: Gestación, hipersensibilidad, hipertrofia prostática, fallas cardíacas severas, glaucoma, obstrucción pieloduodenal o de vejiga.

10. Interacciones: Con benzodiazepinas y barbitúricos se potencia el efecto tranquilizante, las anfetaminas disminuyen el efecto tranquilizante. Los inhibidores de la MAO pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos.

11. Forma farmacéutica: Dramamine®, Bonine®, Antivert®, Antrizine®, Meni-D® (Plumb, 2008; Ruíz y Hernández, 2010; Sumano *et al.*, 2013).

Pirilamina



1. Nombre genérico: Piranisamina, pirilamina, mepiramina, miranisamine, mirilamine, mipiraini.

2. Origen y química: Derivado de las etilendiamidas.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico H₁, antiespasmódico.

4. Farmacocinética: No estudiada en animales. En humanos: Se absorbe bien del tracto gastrointestinal. Después de la administración PO se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2-3h y los efectos suelen perdurar durante 4 a 6h. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluyendo el SNC. Se elimina por orina en forma de metabolitos.

5. Farmacodinamia: Antagoniza en forma competitiva los efectos de la histamina mediante la interacción de los receptores H₁ con efecto central relativamente débil. Posible actividad antiprolactinica en humanos.

6. Posología: Resumida en el cuadro 14.

Cuadro 14. Posología de la pirilamina en las especies domésticas

Especie	Posología
Caninos	<ul style="list-style-type: none"> • 12.5-25mg PO cada 6h o 25-125mg IM.
Bovinos	<ul style="list-style-type: none"> • 0.5-1.5g IM. • Como adyuvante en el tratamiento de laminitis aséptica 55 – 110mg/100Kg IV o IM.
Equinos	<ul style="list-style-type: none"> • 0.88-1.32 mg/Kg IV lenta, IM o SC, repetir a las 6-12h si es necesario. • Potros: 0.44 mg/Kg IV lenta, IM o SC repetir en 6-12 H de ser necesario. O bien 0.5-1.5 g IM.
Ovinos y cerdos	<ul style="list-style-type: none"> • 0.25-0.5g IM.

(Modificado de Plumb, 2008 y Ruiz y Hernández, 2010).

7. Usos terapéuticos: Urticaria, broncodilatación por anafilaxia, piquetes de abeja o mordedura de insectos.

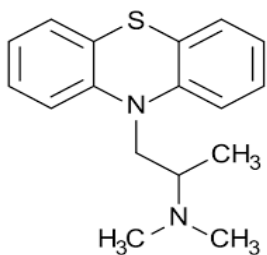
8. Reacciones adversas: Estimulación del SNC (insomnio, nerviosismo, convulsiones, temores, ataxia), palpitaciones, disturbios intestinales, depresión, debilidad muscular, anorexia, incoordinación.

9. Contraindicaciones: No utilizar en combinación con depresores del sistema nervioso central ni miorelajantes.

10. Interacciones: Aumento del efecto sedante en combinación con analgésicos, tranquilizantes, opiodes, barbitúricos y otro tipo de sedantes.

11. Forma farmacéutica: Equiphar® Equihist 1200 Granules®, Tri Hist Granules®, Histagranules®, Antihist® (PLM, 2005a; PLM, 2005b; Plumb, 2008; Ruiz y Hernández, 2010).

Prometacina



1. Nombre genérico: Prometacina, Lilly 01516, PM 284, RP 3277, prometazina, promethazine.

2. Origen y química: fenotiacinico.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico H1, antiemético.

4. Farmacocinética: No hay información disponible de su farmacocinética. En humanos, se absorbe bien de manera IM, PO o rectal. Los efectos de sedación ocurren unos min después de su aplicación IV y persisten varias horas después. El fármaco es metabolizado en el hígado y sus metabolitos se eliminará primeramente por orina. La eiminación de vida media en humanos es de 10h aproximadamente.

5. Farmacodinamia: Antagonismo competitivo con la histamina sobre el receptor H1 con efecto anticolinérgico central y posible acción medular en la liberación de quimiorreceptores que lo vuelven un buen antiemético.

6. Posología: Resumida en el cuadro 15.

Cuadro 15. Posología de la prometacina en caninos y felinos

Especie	Posología
Caninos	• Antiemético: 2mg/Kg PO o IM cada 24h.
y Felinos	• Antihistamínico: 0.2-0.4mg/Kg PO, IV, IM cada 6-8h.

(Modificado de Plumb 2008 y Tennant, 2012).

7. Usos terapéuticos: Antiemético; se ha usado tambien para tratamiento de prurito en perros atópicos con pobres resultados.

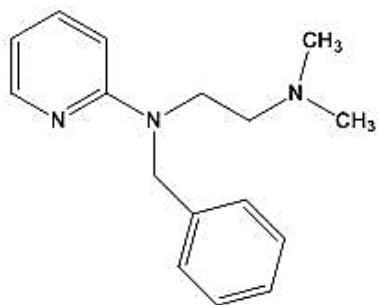
8. Reacciones adversas: Sedación, resequedad bucal.

9. Contraindicaciones: Hipovolemia, shock, tétanos, trastornos convulsivos, intoxicación con estricnina. Disminuir dosis en pacientes con disfunción hepática, enfermedad cardiaca, debilidad general o muy jóvenes (depresión respiratoria fatal).

10. Interacciones: Los antiácidos y las mezclas antidiarréicas (caolín y pectina, bismuto) pueden disminuir su absorción gastrointestinal. Los anticolinérgicos y depresores del SNC pueden tener un efecto aditivo. Potencia el efecto extrapiramidal de la metoclopramida y los inhibidores monoaminoxidasa. En combinación con los opiáceos se exagera el efecto hipotensor.

11. Forma farmacéutica: Phenegran®, Phenadoz® (Plumb, 2008; Ruiz y Hernández, 2010; Tennant, 2012).

Tripelenamina



1. Nombre genérico: Tripelenamina.
2. Origen y química. Derivado de la etilendiamina.
3. Acción farmacológica: Antihistamínico H1.
4. Farmacocinética: No estudiada.
5. Farmacodinamia: Bloquea los receptores H1, inhibe la contracción muscular en TGI, antagoniza el

efecto broncoconstrictor, disminuye la permeabilidad capilar por lo cual disminuye la formación de edema y antagoniza los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores en el gato.

6. Posología: Resumida en el cuadro 16.

Cuadro 16. Posología del tripelenamina en especies domésticas

Especie	Posología
Caninos, felinos, equinos, cerdos	• 1.0 mg/Kg cada 12h PO; 1mL/Kg IM o IV.
Bovinos:	• 1 a 2 mg/Kg como adyuvante en el síndrome de vaca caída 0.5mg/Kg IV lenta con tratamiento mineral parenteral.

(Modificado de Sumano *et al.*, 2013).

7. Usos terapéuticos: Reacciones alérgicas. Prurito, urticaria, dermatitis, eccema húmedo, otitis eccematosa aguda, picadura de insectos, enfisema pulmonar, quemaduras, alivio de la tos en perros con dirofilariosis, prevención de mareo y choque.

8. Reacciones adversas: Somnolencia, lasitud, incoordinación, ataxia, visión borrosa y fatiga. Anorexia, náuseas, vómito, malestar epigástrico, constipación o diarrea, excitación, ataxia y convulsiones.

9. Contraindicaciones: No utilizarlo IV en equinos.

10. Interacciones: Sinergismo con tranquilizantes, anestésicos y narcóticos, disminuyen el efecto de los esteroides, andrógenos, hidrocortisona y progesterona. No usarlo con fenotiazínicos.

11. Forma farmacéutica: Re-Covr®, Pelamine®, Azaron®, Etono®, Fenistil®, PBZ®, Vaginex®, Pyribenzamine® (Plumb, 2008; Ruíz y Hernández, 2010; Sumano *et al.*, 2013).

- **Antihistamínicos H2**

La burimamida y la metiamida fueron los dos primeros antagonistas H2 sintetizados, y no se utilizan en clínica ya que la primera no se absorbe por PO y la segunda causa agranulocitosis. Sin embargo, existen en la actualidad cuatro compuestos con pocos efectos indeseables y de gran potencia: cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina (Paredes, 2009).

Los antihistamínicos H2 ejercen sus acciones farmacológicas por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H2, siendo sus efectos:

1. Interferencia en la secreción gástrica de HCL debido a que tienen receptores en las células parietales. Clínicamente, ésta es la acción más importante de estos antihistamínicos.
2. Relajación del músculo liso uterino en la rata.
3. Producción de vasodilatación del lecho capilar.

Así mismo cabe destacar que los antihistamínicos H2 no afectan de ninguna manera las funciones mediadas por receptores H1, y viceversa (Paredes, 2009).

En veterinaria, principalmente se han utilizado como fármacos esenciales en la terapéutica de úlceras gástricas, úlceras duodenales, esofagitis por reflujo, mantenimiento de pacientes propensos a úlcera (Ruíz y Hernández, 2010) y síndrome acidopéptico. Igualmente, son de gran eficacia para resolver la gastritis irritativa inducida por analgésicos no narcóticos (Paredes, 2009).

Algunos antagonistas de los receptores H2, como la cimetidina y la ranitidina, han sido utilizados con éxito diverso en el tratamiento de cáncer gástrico, de mama, colo-rectal, melanomas y glioblastomas (Bolton *et al.*, 2000). En el caso de los efectos positivos, éstos pueden estar relacionados con efectos mediados por dichos receptores en la proliferación celular, si bien se han reportado también efectos inmunomoduladores y de inhibición de la angiogénesis tumoral (Lefranc *et al.*, 2006; Ramos *et al.*, 2009).

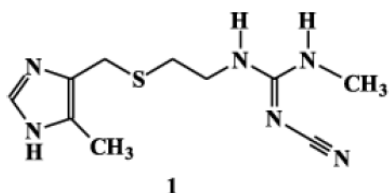
Por su parte la toxicidad por lo general se considera muy baja; con dosis altas y administración continua pueden llegar a aparecer algunos signos menores como náusea, vómito o diarrea. La ranitidina en usos prolongados, por ejemplo también puede condicionar anemia ferropénica, ya que interfiere con la absorción de hierro de los alimentos a través de la luz intestinal, se dice que esta complicación se presenta en un 6% de los pacientes (Louw y

Marks, 2002; Rosas, 2007). En casos graves se presenta cefalea, estreñimiento y posiblemente dispepsia (Paredes, 2009).

Es importante considerar que debe ajustarse la dosis en los pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que acelera el daño renal. En este tipo de pacientes se puede considerar la administración de bloqueador de la bomba de protones, como el omeprazol que se encuentra dentro del cuadro básico (Rosas, 2007).

A continuación se describen a detalle las características farmacológicas de los antihistamínicos H₂ que se utilizan en la práctica clínica veterinaria.

Cimetidina



1. Nombre genérico: Cimetidina.

2. Origen y química: Antagonista de la histamina que contiene una cadena lateral en lugar de la mitad etilamino. Este conserva el anillo imirazol de la histamina.

3. Acción farmacológica: Antihistamínico H₂ que funciona como antiácido gástrico.

4. Farmacocinética: Absorción.- es buena y rápida por PO lográndose máximas concentraciones plasmáticas en 45 a 75 min, no debe administrarse junto con alimentos. Su biodisponibilidad en los perros es del 70%, con una vida media de 1-2h, pero puede ser más, debido a enfermedad hepática o renal. Distribución.- se distribuye ampliamente en el organismo, llega a cruzar la barrera placentaria y se ha detectado en leche, pero no la hematoencefálica. Biotransformación.- es hepática, sin embargo se sabe que este fármaco reduce el flujo sanguíneo hepático y que también inhibe las enzimas microsomales. Excreción.- sobre todo por orina en donde se recupera hasta 75% de la dosis en 24h sin modificación alguna.

5. Farmacodinamia: Inhibe la acción de histamina por antagonismo competitivo por los receptores de H₂ de las células parietales, reduciendo la secreción gástrica de HCL e indirectamente de la pepsina (efecto citoprotector), la cardioaceleración y vasodilatación del lecho capilar. También inhibe los sistemas enzimáticos hepáticos de citocromo P450 y P448; antagoniza a la hidrotosterona (acción antiandrogénica), produce aumentos transitorios y clínicamente insignificantes en la concentración de prolactina.

6. Posología: Resumida en el cuadro 17.

Cuadro 17. Posología de la cimetidina en caninos, felinos, equinos y bovinos

Especie	Posología
Caninos	• 5-10mg/KG cada 6-8h PO. En casos graves cada 4h.
Felinos	• 5-10 mg/Kg cada 6-8 h PO o 10 mg/Kg IV en infusión lenta.
Equinos	• 48 mg/Kg/día PO, 11 mg/Kg/ día IV, 0.5 a 2 mg/Kg IM
Bovinos:	• 8 a 16 mg/Kg/ 8 h

(Modificado de Burkhalter *et al.*, 1999, Maddison y Guilford, 2004 y Paredes 2009).

7. Usos terapéuticos: úlcera gástrica y duodenal, hipersecreción gástrica, prevención de recurrencia de úlcera peptídica, esofagitis por reflujo. Sin embargo este fármaco no previene las úlceras inducidas por AINES.

En perros para tratar gastritis crónicas, úlceras y en casos de esofagitis, para prevenir irritación gástrica, hiperacidez. En caballos para reducir secreciones de HCL como en el ser humano, en bovinos para tratamiento de úlceras abomasales.

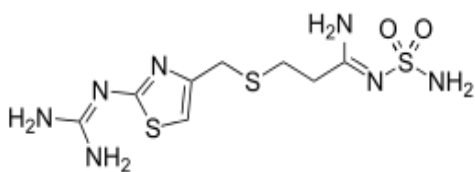
8. Reacciones adversas: Vértigo, vómito, náuseas, diarrea, urticaria, dolor muscular, confusión mental, letargia, agitación, inquietud, aturdimiento, neutropenia. Rara vez ginecomastia, galactorrea, reducción del tamaño de los testículos, próstata (actividad antiandrogénica) y disminuye la libido. En gatos provoca erupciones cutáneas idénticas al pénfigo foliáceo.

9. Contraindicaciones: contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y con tumor de células de Leydig. La administración prolongada de antagonistas H2 puede causar hipoacidez y sobrecrecimiento bacteriano estomacal.

10. Interacciones: Asociado con ácido acetilsalicílico disminuye el efecto analgésico-antipirético. La cimetidina reduce los niveles de enzimas microsomales, lo cual reduce el metabolismo de diversos fármacos como benzodiazepinas, barbitúricos, lidocaína, propranolol, metronidazol, fenitoína, quinidina, teofilina y warfarina. El incremento del pH gástrico asociado con la administración de este fármaco reduce la absorción del ketoconazol, asimismo se recomienda un intervalo de dos horas entre la administración de cimetidina y la de antiácidos, metoclopramida, digoxina o ketaconazol.

11. Forma farmacéutica: Cimetase®, Tagamet® (Brunton, 1996; Burkhalter *et al.*, 1999; Louzao, 2002; Maddison y Guilford, 2004; PLM, 2005a; González, 2008; Paredes, 2009; Ruiz y Hernández, 2010; Tennant, 2012).

Famotidina



1. Nombre genérico: Famotidina, Famotidinium, L-643341, MK-208, YM-11170.

2. Origen y química: sintético, obtenida a partir de thiourea y 1,3-dicloro-acetona.

3. Acción farmacológica: Antagonista del receptor H₂.

4. Farmacocinética: Actúa rápidamente y sus acción se mantiene durante 10-12h. Tiene una biodisponibilidad oral del 40%, se une en un 20% a las proteínas plasmáticas.

5. Farmacodinamia: Inhibe la secreción gástrica causada por la histamina, gastrina y acetilcolina, así como la producida por los alimentos. Es hasta 100 veces más potente que la cimetidina.

6. Posología: Resumida en el cuadro 18.

Cuadro 18. Posología de la famotidina en las distintas especies

Especie	Posología
Caninos y felinos	<ul style="list-style-type: none"> • 0.5 – 1 mg/Kg /12 – 24h PO, SC, IM, IV. • 5-10 y hasta 20mg cada 12-24h.
Equinos	<ul style="list-style-type: none"> • 0.23mg/Kg IV cada 8h o 0.35mg/Kg IV cada 12h. • 1.88mg/Kg PO cada 8h o 2.8mg/Kg PO cada 12h.
Hurones	<ul style="list-style-type: none"> • 0.25-0.5 mg/Kg PO, IV cada 24h.
Conejos	<ul style="list-style-type: none"> • 1mg/Kg IV cada 24h.

(Modificado de Tennant, 2012 y Sumano *et al.*, 2013).

7. Usos terapéuticos: Úlcera péptica, estados de hipersecreción gástrica, úlcera duodenal, esofagitis de reflujo.

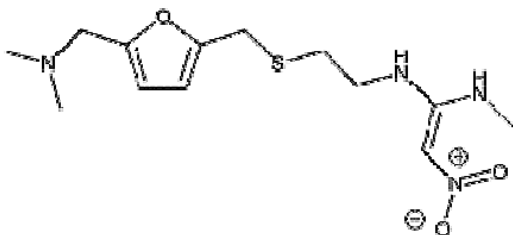
8. Reacciones adversas: Confusión mental, agitación y depresión a dosis elevadas.

9. Contraindicaciones: Hipersensibilidad, uso cuidadoso en pacientes geriátricos, pacientes con problemas hepáticos o renales.

10. Interacciones: Puede reducir el metabolismo de otros fármacos (es posible que inhiba al citocromo oxidasa P-450), con teofilina, se debe reducir la dosis de ésta última.

11. Forma farmacéutica: Pepcid® (Plumb, 2008; Ruíz y Hernández, 2010; Tennant, 2012; Sumano *et al.*, 2013).

Nizatidina



1. Nombre genérico: Nizatidinium, LY-139037.

2. Origen y química: Derivado guanidintiazólico.

3. Acción farmacológica: Antagonista del receptor H₂; inhibidor de la secreción gástrica de ácido clorhídrico.

4. Farmacocinética: En el perro, la absorción oral es rápida y casi completa con un mínimo paso de efecto. La comida puede retardar la absorción pero no se considera clínicamente importante. El fármaco usualmente se liga a las proteínas plasmáticas. Se desconoce si entra en el SNC. Se metaboliza en el hígado formando varios metabolitos. En animales con función renal normal, se excreta en la orina sin cambios.

5. Farmacodinamia: Inhibe la secreción gástrica causada por la histamina, gastrina y acetilcolina, así como la producida por los alimentos.

6. Posología: Resumida en el cuadro 19.

Cuadro 19. Posología del nizatidina en caninos y felinos

Espece	Posología
Caninos y Felinos	<ul style="list-style-type: none">• 2.5- 5mg/Kg cada 12-24h PO.• 1mg/Kg cada 12h IV.

(Modificado de Paredes, 2009 y Sumano *et al.*, 2013).

7. Usos terapéuticos: Se recomienda en el tratamiento de úlceras en: perros, gatos y caballos, procinético.

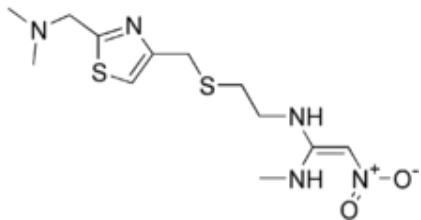
8. Reacciones adversas: Raramente anemia, prurito o sarpullido.

9. Contraindicaciones: Hipersensibilidad, Pacientes con disfunción renal.

10. Interacciones: Anticolinérgicos antagonizan el efecto procinético de la nizatidina. Puede elevar los niveles de salicilato en pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico.

11. Forma farmacéutica: Axid® (Plumb, 2008; Paredes, 2009; Ruíz y Hernández, 2010; Tennant, 2012; Sumano *et al.*, 2013).

Ranitidina



1. Nombre genérico: Ranitidina, Ranitidine.

2. Origen y química: Es un congénere de la histamina que contiene una cadena lateral y la presencia de un furano. Su nombre químico es N- [2-[[[-5-[(dimetilamino)] metil]-2-furanil]-metil]-tio]-etil]-N-metil-2-nitro-1,1-etanodiamina.

3. Acción farmacológica: Antagonista de receptores H₂. Inhibe la histamina y tiene afinidad por los receptores H₂ que se encuentran en las células parietales; su efecto final es la reducción de las secreciones gástricas. Es tres a 13 veces más potente que la cimetidina. Retarda el vaciamiento gástrico e inhibe la liberación de vasopresina.

4. Farmacocinética: Absorción.-su administración puede ser por PO, IM, SC o IV. Se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, aunque la presencia de alimento puede retrasar el proceso (no así en el perro). Distribución.- su biodisponibilidad oral es de 81% después de su administración debido a que tien un importante metabolismo de primer paso, se une mínimamente a proteínas plamáticas su vida media es de 3h. La vida media plasmática es de 2h y el de Vd es de 2.6L/Kg. Biotransformación.- se metaboliza en el hígado. Su periodo de semieliminación es aproximadamente de 2.5h por lo que suprime la secreción de ácido hasta durante 8h. Excreción.- se elimina en gran parte intacto con la orina mediante filtración glomerular y secreción tubular, al igual que sus metabolitos inactivos.

5. Farmacodinamia: Interfiere en la secreción gástrica de HCl debido a que bloquean los receptores específicos en las célula parietales. Producen vasodilatación del lecho capilar. Reduce tanto el volumen gástrico secretado como su concentración de H⁺, así también disminuye la irritación de la mucosa y promueve la curación de la úlcera.

6. Posología: Resumida en el cuadro 20.

Cuadro 20. Posología de la ranitidina en caninos, felinos y equinos

Especie	Posología
Caninos	• 1-4mg/Kg vía PO, IM o IV cada 12h.
Felinos	• 0.5 – 3 mg/Kg vía PO, IM o IV cada 8-12h.
Equinos	• 2.2 mg/Kg PO, 0.5 mg/Kg IV.

(Modificado de Plumb, 2006, González, 2008 y Paredes, 2009).

7. Usos terapéuticos: En perros y gatos para el tratamiento de esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis erosivas relacionadas con estrés en condiciones hipersecretoras como el gastrinoma, mastocitosis sistémica, ulceraciones del TGI, hipergastrinemia por falla renal crónica y para prevención de úlceras duodenales inducidas por AINES. En caballos para reducir la secreción de HCL como en el ser humano.

8. Reacciones adversas: En animales son muy raros, con altas dosis y de manera continua pueden llegar a aparecer algunos signos menores como náuseas, vómito o diarrea. En casos graves presentan cefalea y estreñimiento, sin embargo, es frecuente la inducción de dispepsia. Puede provocar dolor en el sitio de inyección SC, por lo que no se sugiere esta vía de administración.

9. Contraindicaciones: Pacientes hipersensibles, además debe ser empleado con prudencia y tal vez en dosis reducidas en pacientes con deterioro de la función renal. También se ha sugerido que en la terapia crónica se considere la medición de los valores de ALT en suero.

10. Interacciones: La propantelina retarda la absorción y aumenta su pico de concentración, por lo que incrementa su biodisponibilidad. Los antiácidos disminuyen su absorción en TGI. La ranitidina puede retrasar la excreción renal de la procainamida. Los antagonistas a los receptores H₂ no previenen ulceración gástrica inducida por AINES, aunque sí previene la ulceración duodenal. Se recomienda un intervalo no inferior a dos h entre la administración de la ranitidina y la de antiácidos, metoclopramida, digoxina o ketoconazol.

11. Forma farmacéutica.: Azantac®, Galadrin®, Ranifur®, Ranisen®, Ulcevit®, Vistac®, Neutrac®, Ranipets®, Ranitin Vet® (Brunton, 1996; Mariño, 1997; Bukhalter *et al.*, 1999; Fuentes, 2002; Puigdemont, 2002; Ocampo *et al.*, 2004; PLM, 2005a; PLM, 2005b; Plumb, 2006; González, 2008; Paredes, 2009; Ruiz y Hernández, 2010; Tennant, 2012).

- **Antihistamínicos H3**

Los antagonistas del receptor H3 mejoran la transmisión de diversos neurotransmisores y, por tanto, pueden ser potenciales agentes terapéuticos humanos para el tratamiento de trastornos asociados con la atención y de déficit cognitivo, tales como déficit de atención / trastorno de hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, y la esquizofrenia (Leurs *et al.*, 1998; Esbenshade *et al.*, 2005).

Desde la clonación de los receptores de H3 humanos y de rata (Lovenberg *et al.*, 1999, 2000), una serie de distintivas propiedades del receptor H3 se han revelado y han influido en los esfuerzos para el descubrimiento de un antagonista del receptor H3 para desarrollar la terapéutica humana para el tratamiento de trastornos del SNC (Hancock *et al.*, 2003; Witkin y Nelson, 2004; Esbenshade *et al.*, 2005).

Las variaciones de los aminoácidos 119 y 122 dentro del tercer dominio transmembrana del receptor H3 resultó en marcadas diferencias entre especies en la farmacología antagonista de los receptores H3 de rata y humano (Ligneau *et al.*, 2000; Lovenberg *et al.*, 2000; Yao *et al.*, 2003; Esbenshade *et al.*, 2005), requiriendo el descubrimiento de compuestos con afinidades de unión similares para las dos especies de traducir de manera significativa los datos de comportamiento de la rata a un potencial de utilidad clínica humana y veterinaria.

Por otra parte, isoformas de empalme múltiple de los receptores H3 han sido identificados, exhibiendo diferentes patrones de expresión en el cerebro humano y de rata (Coge *et al.*, 2001; Drutel *et al.*, 2001; Esbenshade *et al.*, 2005). Hasta la fecha, ningún antagonista de los receptores H3 ha mostrado importantes diferencias farmacológicas en la unión a estas isoformas aunque los agonistas sí muestran un aumento de la potencia de la isoforma corta (Wieland *et al.*, 2001; Esbenshade *et al.*, 2005).

Además, los receptores de H3 activan una serie de vías de transducción de señal que incluye la inhibición proteína-dependiente $G\alpha_{i/o}$ de la actividad de la adenilato ciclasa y la activación isoforma-dependiente de cinasa por mitógenos activados por proteína y la liberación de ácido araquidónico por el receptor H3 de la rata, quizás influenciando en el

potencial clínico de los antagonistas del receptor H3 (Lovenberg *et al.*, 1999; Drutel *et al.*, 2001; Esbenshade *et al.*, 2005).

Tanto los receptores H3 clonados nativa y heterológamente expresados están constitutivamente activos (Morisset *et al.*, 2000; Wieland *et al.*, 2001; Esbenshade *et al.*, 2005), y se ha sugerido que agonistas inversos del receptor H3 pueden ser más deseables como agentes terapéuticos debido a su capacidad para revertir actividad constitutiva (Schwartz *et al.*, 2003; Esbenshade *et al.*, 2005).

Los primeros antagonistas de los receptores H3 eran derivados principalmente de imidazol tales como tioperamida, ciproxifan, clobenpropit, y ciplalisant (Arrang *et al.*, 1987b; Ligneau *et al.*, 1998; Barnes *et al.*, 1993; Tedford *et al.*, 1998; Esbenshade *et al.*, 2005). Aunque herramientas farmacológicas muy útiles, como clase poseen una serie de características que dificultan su desarrollo como agentes terapéuticos humanos. Los compuestos tales como tioperamida, ciproxifan y ciprallex, aunque son potentes en el receptor de H3 de rata, tienen menor afinidad en el receptor humano (Ligneau *et al.*, 2000; Lovenberg *et al.*, 2000; Ireland-Denny *et al.*, 2001; Wulff *et al.*, 2002; Yao *et al.*, 2003; Esbenshade *et al.*, 2005) y, subsecuentemente, como clase, tienen relativamente baja selectividad para el receptor H3 humano debido a la unión de la serotonina 5-HT₃, 2-adrenérgicos y / o receptores H4 de histamina (Esbenshade *et al.*, 2003, 2004, 2005).

Otra limitación de estos como agentes terapéuticos humanos, es el resto de imidazol en sí que en otras drogas se ha demostrado que inhibe el citocromo P450 (Halpert *et al.*, 1994; Esbenshade *et al.*, 2005). De hecho, se ha encontrado que tanto tioperamida como clobenpropit interactúan con las enzimas del citocromo P450 (Alves *et al.*, 1996; Harper *et al.*, 1999). Por lo tanto, los antagonistas del receptor H3 de tipo no imidazolicos pueden ofrecer un mayor potencial terapéutico en el hombre. Informes recientes de varios laboratorios industriales y académicos (Apodaca *et al.*, 2003; Chai *et al.*, 2003; Miko *et al.*, 2003; Zaragoza *et al.*, 2004; Esbenshade *et al.*, 2005) han descrito las propiedades de los nuevos antagonistas de los receptores H3 no imidazolicos como los compuestos A-304121, A-317920, y A-349821. Sin embargo, estos compuestos basados en la ariloxialquil piperazina presentan propiedades que les impiden ser agentes terapéuticos humanos, como la débil potencia

humana del receptor H3 para A-304 121 y A-317 920 y los subóptimos parámetros farmacocinéticos para A-349821 (Cowart *et al.*, 2004b; Esbenshade *et al.*, 2005).

Por el momento no existen antihistamínicos H3 para uso veterinario ya que no se ha determinado si quiera la importancia clínica en medicina veterinaria de los receptores H3 (Adams, 1995; Lizárraga y Sumano, 1998).

- **Antihistamínicos H4**

En un modelo de asma roedor, el bloqueo de los receptores H4 reduce la infiltración de eosinófilos, mientras que la redistribución de mastocitos y eosinofilia han sido asociados con la rinitis alérgica (Fokkens *et al.*, 1992; Slater *et al.*, 1996; Strakhova, 2009). Por lo tanto, se ha postulado que las enfermedades asociadas con respuestas inmunes celulares, tales como asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades autoinmunes, pueden ser objetivos potenciales para el tratamiento con antagonistas del receptor H4 (Daugherty, 2004; Fung *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2006; Thurmond *et al.*, 2008; Strakhova, 2009).

La tioperamida, caracterizada originalmente como un antagonista del receptor H3 de histamina, fue el primer antagonista H4 identificado cuando se demostró que bloqueaba propiedades funcionales mediadas por el receptor H4 (Liu *et al.*, 2001a; Morse *et al.*, 2001; Strakhova, 2009), aunque en ciertas concentraciones también antagoniza los receptores de H3. El descubrimiento del compuesto JNJ7777120 (1 - [(5-cloro-1H-indol-2-il) carbonil] -4-metilpiperazina) como el primer antagonista no imidazólico oralmente activo, potente y selectivo del receptor H4, permitió un avance significativo en la comprensión de la farmacología y función de estos receptores tanto en *in vitro* como *in vivo* (Jablonowski *et al.*, 2003; Thurmond *et al.*, 2004; Strakhova, 2009).

Otros antagonistas selectivos H4, no imidazoles, tales como el análogo de bencimidazol VUF6002, también se han descrito hace poco (Coruzzi *et al.*, 2007; Strakhova, 2009). Más recientemente, algunos no imidazoles estructuralmente diferentes, tales como A-943 931, A-987 306 y A-940894, han demostrado que se comportan como potentes y selectivos antagonistas del receptor H4 *in vitro* e *in vivo*. Este último con farmacocinética favorable *in vivo* y propiedades anti-inflamatorias en roedores (Cowart *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2008; Strakhova, 2009).

- **Inhibidores de la liberación de histamina**

Inhibidores de la liberación de histamina

Los agentes representativos de este grupo farmacológico son el cromoglicato sódico, ketotifeno y nemocodrilo. Es poco lo que se ha escrito sobre estos fármacos en medicina veterinaria y algunas referencias que existen son en bovinos y en caballos. En los primeros, el cromoglicato sódico fue parcialmente eficaz para inhibir la reacción de Schultz Dale en la vena pulmonar de bovinos y completamente ineficaz para protegerlos en caso de anafilaxia sistémica aguda (Black y Burka, 1979; Lizárraga y Sumano, 1998). Mientras que en caballos, fue eficaz en el tratamiento de vías aéreas reducidas en caballos jóvenes de carreras (Hare *et al.*, 1994; Lizárraga y Sumano, 1998); sin embargo, fue ineficaz para mejorar los signos del síndrome idiopático de sacudida de cabeza (Mair *et al.*, 1992; Lizárraga y Sumano, 1998).

◆ Cromoglicato sódico

El primero de los inhibidores de la liberación de histamina que se descubrió, que a pesar de que no es un broncodilatador ni bloquea la acción de los mediadores de la inflamación, tiene uso clínico en el tratamiento del asma alérgica. Cuando se utiliza regularmente, reduce la respuesta a la histamina de las vías respiratorias de los asmáticos, lo que disminuye la necesidad de otros fármacos, en especial de los corticosteroides. Además se recomienda para el tratamiento del broncoespasmo por inhalación de agentes contaminantes, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y mastocitosis (Paredes, 2009).

◆ Ketotifeno

Es un fármaco de administración oral que se utiliza en el tratamiento del asma y estados alérgicos. Los usos terapéuticos de éste fármaco incluyen rinitis alérgica, conjuntivitis, urticaria por frío o ejercicio, dermatitis atópica, alergia alimentaria y mastocitosis sistémica (Paredes, 2009).

Discusión

En medicina veterinaria los antihistamínicos son de gran importancia y utilidad en gran variedad de patologías. Los **antihistamínicos H1** al antagonizar competitivamente los receptores H1 tienen efectos principalmente inhibitorios en procesos tales como reacciones de hipersensibilidad, contracción del músculo liso, liberación de hormonas y de mediadores de la inflamación, regulación del ciclo vigilia-sueño, reclutamiento de células inflamatorias, entre otras. Por esta razón estos fármacos se encuentran recomendados para el tratamiento de procesos fisiopatológicos como anafilaxis, la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria, así como la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, picaduras de insectos y reacciones medicamentosas con prurito.

Fármacos como la cetirizina, clemastina, doxepin e hidroxicina se utilizan con cierta frecuencia para control de alergias y prurito en atopias (18% de los perros) y dermatitis alérgica en perros, así como adyuvante en el tratamiento de rinosinusitis crónica no responsiva o dermatopatías eosinofílica y prurito felino. Por su parte el doxepin puede ser de utilidad en dermatosis psicogenicas y ansiedad mientras que la hidroxicina también suele utilizarse en casos de automutilación y enfermedad recurrente de tracto urinario bajo idiopático.

La clorferinamina y loratadina resultan sumamente efectivos en alergias (perros y gatos) caracterizadas por urticaria, atopia, picaduras de artrópodos o insectos y problemas pruriginosos, que son asociados a la liberación de histamina. Mientras que la difenhidramina y tripelenamina además de los anteriores pueden utilizarse en casos de anafilaxia, alergias e infecciones del aparato respiratorio como antitusígeno, rinitis, prevención del mareo, eczema húmedo, otitis eczematosa aguda, enfisema pulmonar, quemaduras, tos por dirofilarias, choque, conjuntivitis alérgica y angioedema.

El dimhedrinato, meclizina y prometacina sirven primordialmente para prevenir y tratar náusea, vómitos y vértigo asociado con mareos causados por movimiento y muy secundariamente como antihistamínicos. El primero se usa en el síndrome vestibular idiopático del perro que es una especie de síndrome de Menier de perros viejos con náusea, deambulación en zig-zag, cabeza torcida y de aparición súbita en perros aparentemente sanos y el segundo en laberintitis, así como torticolis en conejos.

Otros antihistamínicos H1 como la ciproheptadina funcionan como estimulantes del apetito, adyuvantes en tratamiento del síndrome serotoninérgico, asma felino, Cushing equino y atopia.

Los **antihistamínicos H2** ejercen sus acciones farmacológicas por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H2, teniendo principalmente efectos de interferencia en la secreción gástrica de HCL. En general se usan como tratamiento (en perros, gatos y caballos) de úlceras gástricas y duodenales, hipersecreción gástrica, prevención de recurrencia de úlcera péptica, esofagitis por reflujo, gastritis erosivas relacionadas con estrés, en condiciones hipersecretoras como el gastrinoma, mastocitosis sistémica, ulceraciones del TGI, hipergastrinemia por falla renal crónica Sin embargo este fármaco no previene las úlceras inducidas por AINES.

Cabe destacar que la cimetidina también actúa como procinético y que la ranitidina puede prevenir la formación de úlceras duodenales inducidas por AINES y en caballos para reducir la secreción de HCL como en el ser humano.

Si bien no existen datos actuales sobre antihistamínicos H3 en medicina veterinaria, los resultados experimentales de proyectos recientes han demostrado que estos pueden resultar sumamente útiles para el tratamiento de problemas del SNC como lo pudiera llegar a ser la disfunción cognitiva canina.

Conclusiones

1. La histamina es una amina biogénica que se encuentra en casi todos los órganos, es almacenada por mastocitos, linfocitos, basófilos, plaquetas y células entero-cromafines de la mucosa gástrica.
2. La histamina es un regulador de un sin número de funciones orgánicas la cual requiere de la activación de los diferentes receptores afines a ella para poder ejercer su función (H1, H2, H3 y H4).
3. Las funciones que la histamina regula están asociadas a sistema inmunológico (procesos de anafilaxia e inflamación), gastrointestinal (regulación de la secreción ácido gástrica) y SNC (motilidad, vigilia, sensibilidad al dolor, diferenciación celular, sinapsis y conducta), entre otros.
4. Los antihistamínicos son antagonistas competitivos de los receptores de la histamina, que evitan que ésta se una a ellos al ocupar su lugar.
5. En medicina veterinaria únicamente se tienen antihistamínicos del receptor H1 y H2, los otros (antihistamínicos H3 y H4) se encuentran en investigación y por el momento no hay patentes de uso veterinario.
6. Los antihistamínicos H1 usualmente se utilizan para contrarrestar los signos causados por la liberación de histamina principalmente anafilaxis, la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria, así como la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, picaduras de insectos y reacciones medicamentosas con prurito.
7. Los antihistamínicos H2 se usan para generar una interferencia en la secreción gástrica de HCL para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, esofagitis por reflujo y síndrome acidopéptico; así mismo han sido utilizados con éxito diverso en el tratamiento de cáncer gástrico, de mama, colo-rectal, melanomas y glioblastomas.
8. Los antihistamínicos H3 mejoran la transmisión de diversos neurotransmisores y, por tanto, pueden ser potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos asociados con la atención y de déficit cognitivo, tales como déficit de atención, hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, y la esquizofrenia en humanos, en animales no se ha encontrado un uso pero probablemente puedan llegar a utilizarse en el tratamiento de trastornos conductuales como la disfunción cognitiva en perros.

9. Actualmente se desconocen detalles del funcionamiento de los receptores H4 aunque se sabe que tienen un papel importante en la inflamación por lo que se ha postulado que los antagonistas de estos podrían utilizarse en humanos, para tratar enfermedades asociadas con respuestas inmunes celulares, como el asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades autoinmunes; traspolando esta información en un futuro no muy lejano podrían ser útiles para tratar estas enfermedades en animales también.

Referencias

1. Adams H. Histamine, serotonin, and their antagonists. In: Adams H, editor. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7th ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 1995.
2. Akdis CA, Estelle F, Simons R. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *European Journal on Pharmacology* 2006; 533: 69-76. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299905013555>.
3. Alaminos GMP. Distribución topográfica de las células neuroendocrinas del estómago en pacientes con úlcera péptica. Granada España: Universidad de Granada 2005; consultado 27 de Febrero de 2016. Disponible en <http://hera.ugr.es/tesisugr/15475621.pdf>.
4. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. *Guide to receptors and channels (GRAC)*, 3rd ed. *Br J Pharmacol*. 2008; 153 (Suppl. 2): S1–S209.
5. Alfonso A, Cabado AG, Vieytes MR, Botana LM. Functional compartments in rat mast cells for cAMP and calcium on histamine release. *Cell Signal* 2000; 12:343-50.
6. Álvarez W. Sixty years of vagotomy: A review of some 200 articles. *Gastroenterol* 1948; 10: 413-441. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18903809>.
7. Alves-Rodrigues A, Leurs R, Wu T, Prell G, Foged C, and Timmerman H [3H]-thioperamide as a radioligand for the histamine H3 receptor in rat cerebral cortex. *Br J Pharmacol*. 1996; 118: 2045–2052.
8. Anwar AR, Kay AB. H1-receptor dependence of histamine-induced enhancement of human eosinophil C3b rosettes. *Clin Exp Immunol* 1980; 42: 196-199.
9. Apodaca R, Dvorak CA, Xiao W, Barbier AJ, Boggs JD, Wilson SJ, Lovenberg TW, and Carruthers NI. A new class of diamine-based human histamine H3 receptor antagonists: 4-(aminoalkoxy) benzylamines. *J Med Chem*. 2003; 46: 3938–3944. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm030185v>.
10. Aquino MG, Arias MJA. Neuromodulación e histamina: regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores H. *Salud Mental*. 2012; 35: 345-352.
11. Arcger C, Greaves M, W. H3 Receptors and Regulation of Histamine Turnover in Skin: A new Approach? *Skin Pharmacol*. 1993; 6: 81-84. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/211091>.

12. Arias MJA, Guerrero SMG. Neuromodulación: una nueva función para la histamina. *Rev Biomed* 1995; 6: 222-236.
13. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983; 302: 832-837. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v302/n5911/pdf/302832a0.pdf>.
14. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H3-receptors. *Neuroscience* 1987; 23 (1): 149-157. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030645228790279X>.
15. Arrang JM, Garbarg M, Lancelot J, Lecomte J, Pollard H, Robba M, Schunack W, and Schwartz J. Highly potent and selective ligands for histamine H3-receptors. *Nature (Londres)* 1987; 327: 117-123. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v327/n6118/pdf/327117a0.pdf>.
16. Auvinen S y Panula P. Development of histamine-immunoreactive neurons in the rat brain. *Journal of comparative Neurology* 1988; 276: 289-303. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.902760211/pdf>.
17. Babe K, Serafin W. Histamina, Bradicnina y sus antagonistas. En: Goodman y Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Interamericana, 1996; 621-641.
18. Banu Y, Watanabe T. Augmentation of antigen receptor-mediated responses by histamine H1 receptor signaling. *J Exp Med* 1999; 189: 673-682.
19. Barnes J, Brown J, Clarke N, Clapham J, Evans D, and O'Shaughnessy C. Pharmacological activity of VUF 9153, an isothiourea histamine H3 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 1993; 250: 147-152. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001429999390632R>.
20. Bedarida G, Bushell E, Blaschke TF y Hoffman BB. H1-and H2-histamine receptor-mediated vasodilation varies with aging in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58 (1): 73-80. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/0009-9236\(95\)90074-8/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/0009-9236(95)90074-8/pdf).
21. Bertaccini G, Coruzzi G. Control of gastric acid secretion by histamine H2 receptor antagonists and anticholinergics. *Pharmacol Res* 1989; 21: 339. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/1043661889901515>.

22. Bissonnette EY. Histamine inhibits tumor necrosis factor alpha release by mast cells though H2 and H3 receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 620-626. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1165/ajrcmb.14.6.8652190>.
23. Black L, Burka JF. Hypersensitivity in cattle. Part III. The mediators of anaphylaxis. *Vet Bull.* 1979; 49. Pp. 303-308.
24. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H2 -receptors. *Nature* 1972; 236: 385-90. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v236/n5347/pdf/236385a0.pdf>.
25. Blandina P, Bacciottinin L, Giovannini M, and Mannaioni P H3 receptor modulation of the release of neurotransmitters in vivo, in *The Histamine H3 Receptor* (Leurs RL and Timmerman H eds). Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 1998: 27–40. Disponible en: [https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=HJuzEwpF2-EC&oi=fnd&pg=PA27&dq=H3⁺receptor⁺modulation⁺of⁺the⁺release⁺of⁺neurotransmitters⁺in⁺vivo,+in⁺The⁺Histamine⁺H3⁺Receptor⁺\(Leurs⁺RL⁺and⁺Timmerman⁺H⁺eds\)&ots=nWz7E69ELt&sig=OxM6mdd8GtZW07tVxeKvBdVEpk#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=HJuzEwpF2-EC&oi=fnd&pg=PA27&dq=H3+receptor+modulation+of+the+release+of+neurotransmitters+in+vivo,+in+The+Histamine+H3+Receptor+(Leurs+RL+and+Timmerman+H+eds)&ots=nWz7E69ELt&sig=OxM6mdd8GtZW07tVxeKvBdVEpk#v=onepage&q&f=false).
26. Bolton E, King J, Morris DL. H2-antagonists in the treatment of colon and breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 3-10. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X00903018>.
27. Brunton, LL. Fármacos para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de úlcera pépticas. Capítulo 37 En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª edición. México: Mc Graw –Hill. Interamericana. 1996.
28. Buckland KF, Williams TJ, Conroy DM. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H4 receptor. *Br J Pharmacol* 2003; 140:1117-27.
29. Burkard WP, Gey KF, Pletscher A. Diamine oxidase in the brain of vertebrates. *J Neurochem* 1963; 10:183-6. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.1963.tb09481.x/pdf>.
30. Burkhalter A, Julius DJ, Katzung BG. Fármacos con acciones importantes en músculo liso. Capítulo 1 En: *Farmacología Básica y Clínica*. 7ª edición. México: El Manual Moderno. 1999.

31. Chai W, Breitenbucher JG, Kwok A, Li X, Wong V, Carruthers NI, Lovenberg TW, Mazur C, Wilson SJ, Axe FU, *et al.* Non-imidazole heterocyclic histamine H3 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003; 13: 1767–1770.
32. Church, DB. Fármacos utilizados en el manejo de las enfermedades respiratorias. Capítulo 17. En: *Farmacología Clínica en pequeños animales.* Argentina: Intermédica. 2004.
33. Coge F, Guenin SP, Audinot V, Renouard-Try A, Beauverger P, Macia C, Ouvry C, Nagel N, Rique H, Boutin JA, *et al.* Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H3 receptor. *Biochem J.* 2001; 355: 279–288.
34. Coruzzi G, Adami M, Guaita E, de Esch IJ, Leurs R. Antiinflammatory and antinociceptive effects of the selective histamineH4-receptor antagonists JNJ7777120 and VUF6002 in a rat model of carrageenan-induced acute inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2007; 563: 240–244. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Rob_Leurs/publication/6425695_Coruzzi_G_Adami_M_Guaita_E_de_Esch_I.J.P._Leurs_R_Antiinflammatory_and_antinociceptive_effects_of_the_selective_histamine_H4-receptor_antagonists_JNJ7777120_and_VUF6002_in_a_rat_model_of_carrageenan-induced_acute_inflammation._Eur._J._Pharmacol._563_240-244/links/55f6b93908aeba1d9eed78ff.pdf.
35. Coruzzi G, Morini G, Adami M, Grandi D. Role of histamine H3 receptors in the regulation of gastric functions. *J Physiol Pharmacol.* 2001; 52: 539-53.
36. Cowart MD, Altenbach RA, Black LA, Faghieh R, Zhao C, and Hancock AA Medicinal chemistry and biological properties of non-imidazole histamine H3 antagonists. *Mini-Rev Med Chem* 2004 (4): 997–1010. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/80640/article>.
37. Cowart MD, Altenbach RJ, Liu H, Hsieh GC, Drizin I, Milicic I *et al.* Rotationally constrained 2,4-diamino-5,6-disubstituted pyrimidines: a new class of histamine H4 receptor antagonists with improved druglikeness and in vivo efficacy in pain and inflammation models. *J Med Chem.* 2008; 51: 6571–6580. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm800670r>.

38. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13(4): 493-496.
39. Damaj BB, Becerra CB, Esber HJ, Wen Y, Maghazachi AA. Functional expression of H4 histamine receptor in human natural killer cells, monocytes, and dendritic cells. *J Immunol*. 2007; 179: 7907–7915.
40. Daugherty BL. Histamine H4 antagonism: a therapy for chronic allergy? *Br J Pharmacol*. 2004; 142: 5–7.
41. Day, MJ. Glucocorticoides y antihistamínicos. Capítulo 10 En: *Farmacología Clínica en pequeños animales*. Argentina: Intermédica. 2004.
42. Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, *et al*. Identification of rat H3 receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. *Mol Pharmacol*. 2001; 59:1-8.
43. Du Buske LM. Clinical Comparison of histamine H1 receptor antagonist drug. *J Allergy Clin Immunol* 1996; Supl: 307-318. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674996801163>.
44. Dunford PJ, O'Donnell N, Riley JP, Williams KN, Karlsson L, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4⁺ T cells. *J Immunol* 2006; 176: 7062-70.
45. Edkins J. The chemical mechanism of gastric secretion. *J Physiol Lond* 1906; 34: 133-134.
46. Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, Fleisher TA, Chrousos GP, Wilder RL. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J Immunol* 1998; 161: 2586-2593.
47. Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD, Brioni JD. The histamine H3 receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 154: 1166-1181.
48. Esbenshade TA, Fox GB, Krueger KM, Baranowski JL, Miller TR, Kang CH, Denny LI, Witte DG, Yao BB, Pan JB, *et al*. Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist. *Biochem*

Pharmacol. 2004; 68: 933–945. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295204003910>.

49. Esbenshade TA, Fox GB, Krueger KM, Miller TR, Kang CH, Denny LI, Witte DG, Yao BB, Pan L, Wetter J, Marsh K, Bennani YL, Cowart MD, Sullivan JP, Hancock AA. Pharmacological Properties of ABT-239 [4-(2-{2-[(2R)-2-Methylpyrrolidinyl]ethyl}-benzofuran-5-yl)benzotrile]: I. Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist with Drug-Like Properties. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. USA. 2005; 313(1): 165-175.
50. Esbenshade TA, Krueger KM, Miller TR, Kang CH, Denny LI, Witte DG, Yao BB, Fox GB, Faghieh R, Bennani YL, *et al.* Two novel and selective nonimidazole histamine H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: I. In vitro pharmacological effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 305: 887–896.
51. Escobedo AI. Efecto de la Histamina en la diferenciación de células troncales de mesencéfalo ventral (Tesis de licenciatura). Facultad de Ciencias. UNAM. 2008.
52. Escobedo AI, Vargas RF, Molina HA, López GR y Velasco I. Histamine promotes neuronal differentiation of midbrain neural progenitor cells but decreases dopaminergic phenotype in vitro and in vivo. 2013 (En preparación).
53. Escobedo AI, Vargas RF. La Histamina: una molécula multifuncional. 2014. Disponible en: <http://www.cienciorama.unam.mx/#!titulo/332/?la-histamina--una-molecula-multifuncional>. Consultado 28 Febrero de 2016.
54. Estelle F, Simons R. Advances in H₁-Antihistamines. *New Engl J Med* 2004; 351: 2203-2217. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra033121>.
55. Faucard R, Schwartz JC. Neuropharmacology of his-tamine in brain. In: Sibley DR, Hanin I, Kuhar M, Skolnick P, eds. *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*: John Wiley & Sons, Inc.; 2007: 299-363. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470101001.hcn009/abstract>.
56. Feldman SF. Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and liver Disease*, 8a ed. Saunders, Elsevier; 2006; cap 47.
57. Ferraz JPG, Wallace JI. Prostaglandins modulate the responsiveness of the gastric microcirculation to sodium nitroprusside in cirrhotic rats. *Hepatology* 1996; 23: 123-129.

58. Fioretti B, Catacuzzeno L, Tata AM, Franciolini F. Histamine activates a background, arachidonic acid-sensitive K channel in embryonic chick dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*, 2004; 125: 199-127. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452204000740>.
59. Florez J, Armijo JA. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, S.A. 1997: 305-325.
60. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Mulder PG, Vroom TM *et al.*. Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. *Clin Exp Allergy*. 1992; 22: 701–710.
61. Fuentes, HVO. *Farmacología Veterinaria*. 3ª edición. México: Centro Universitario de los Altos. Universidad de Guadalajara. 2002.
62. Fujimoto M, Kimata H. Histamine inhibits immunoglobulin production via histamine H₂ receptors without affecting cell growth in human B cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73: 96-102. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090122984711743>.
63. Fung LWP, Thurmond RL, Ling P, Karlsson L. Histamine H₄ receptor antagonists: the new antihistamines? *Curr Opin Investig Drugs*. 2004; 5: 1174–1183. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/15573868>.
64. Gantner F, Sakai K, Tusche MW, Cruikshank WW Center DM, Bacon KB. Histamine H₄ and H₂ receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8⁽⁺⁾ T cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 300-307.
65. Gantz I, Schaeffer M, Del Valle J, Longsdon C, Cambell V, Uhler M, Yamada T. Molecular cloning of a gene encoding the histamine H₂ receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; 488:429.
66. 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; 106: 333-348. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899376910295>.
67. Giordano A, Crespo M, Giacomone J, Bonzo E, Baschar H, Aprea A. Rinitis no supurativas en el perro. Hallazgos endoscópicos. Presentación de casos. *Analecta Veterinaria* 2009; 29 (2): 48-52.

68. Godot V, Arock M, Garcia G, Capel F, Flys C, Dy M, Emilie D, Humbert M. H4 histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 827-834.
69. Gómez HC. Los antihistamínicos y sus usos. Costa Rica: Centro Nacional de Información de medicamentos. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. 2003.
70. González CI. Guía de farmacología clínica para perros y gatos. Recopilación bibliográfica (Tesis de licenciatura). México: Universidad Nacional Autónoma de México. 2008.
71. Goodman, Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. Vol. I Mc Graw Hill Interamericana. 1995: 621-633.
72. Granados CNT. Efectos fisiológicos de la histamina (tesina de licenciatura). Distrito Federal México: UNAM, 2009.
73. Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM, Schwartz JC. Modulation of histamine release and synthesis in the brain mediated by α 2-adrenoceptors. *J Neurochem* 1989; 53:513-518. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.1990.tb08819.x/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+for+up+to+3+hours+on+Saturday+19th+March+2016+from+11%3A00-14%3A00+GMT+%2F+07%3A00-10%3A00+EDT+%2F+19%3A00-22%3A00+SGT+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience.&userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage=.](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.1990.tb08819.x/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+for+up+to+3+hours+on+Saturday+19th+March+2016+from+11%3A00-14%3A00+GMT+%2F+07%3A00-10%3A00+EDT+%2F+19%3A00-22%3A00+SGT+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience.&userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage=)
74. Gutzmer R, Diestel C, Mommert S, Kother B, Stark H, Wittmann M, Werfel T. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2005; 174: 5224-5232.
75. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4: 121-130. Disponible en: <http://www.nature.com/nrn/journal/v4/n2/abs/nrn1034.html>.
76. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 2008; 88: 1183-241.

77. Haddock RC, Mack P, Leal S, Baenziger NL. The histamine degradative uptake pathway in human vascular endothelial cells and skin fibroblasts is dependent on extracellular Na⁺ and Cl. *J Biol Chem* 1990; 265: 14395-14401.
78. Halpert J, Guengerich F, Bend J, and Correia M Selective inhibitors of cytochrome P450. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994; 53: 1675–1683. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X84710611>.
79. Hancock AA, Esbenshade TA, Krueger KM, and Yao BB. Genetic and pharmacological aspects of histamine H3 receptor heterogeneity. *Life Sci.* 2003; 73:3043–3072. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320503007410>.
80. Hare JE, Viel I, O' Byrne PM, Conlon PD. Effect of sodium cromoglycate on light racehorses with elevated metachromatic cell numbers on bronchoalveolar lavage and reduced exercise tolerance. *J Vet Pharmacol Ther.* 1994; 17: 237-244. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00239.x/abstract>.
81. Harper EA, Shankley NP, and Black JW. Characterization of the binding of [3H]-clobenpropit to histamine H3-receptors in guinea pig cerebral cortex membranes. *Br J Pharmacol.* 1999; 128: 881–890.
82. Hegyesi H, SomLai B, Varga VL, Toth G, Kovacs P, Molnar EL, Laszlo V, Karpati S, Rivera E, Falus A, Darvas Z. Suppression of melanoma cell proliferation by histidine decarboxylase specific antisense oligonucleotides. *J Invest Dermatol* 2001; 117:151-153.
83. Hernandez-Angeles A, Soria-Jasso LE, Ortega A, Arias-Montano JA. Histamine H1 receptor activation stimulates mitogenesis in human astrocytoma U373 MG cells. *J Neurooncol* 2001; 55: 81-89.
84. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International Union of Pharmacology. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997; 49 (3): 253-278.
85. Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, Fung LWP. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 1212-1221.

86. Huszti Z. Carrier-mediated high affinity uptake system for histamine in astroglial and cerebral endothelial cells. *J Neurosci Res* 1998; 51: 551-8. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19980301\)51:5%3C551::AID-JNR1%3E3.0.CO;2-E/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4547(19980301)51:5%3C551::AID-JNR1%3E3.0.CO;2-E/abstract).
87. Idzko M, la Sala A, Ferrari D, Panther E, Herouy Y, Dichmann S, Mockenhaupt M, Di Virgilio F, Girolomoni G, Norgauer J. Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 839-846.
88. Ireland-Denny L, Parihar A, Miller T, Kang C, Krueger K, Esbenshade T, and Hancock A. Species-related pharmacological heterogeneity of histamine H3 receptors. *Eur J Pharmacol.* 2001; 433: 141–150. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299901015187>.
89. Jablonowski JA, Grice CA, Chai W, Dvorak CA, Venable JD, Kwok AK, Ly KS, Wei J, Baker SM, Desai PJ, Jiang W, Wilson SJ, Thurmond RL, Karlsson L, Edwards JP, Lovenberg TW, Carruthers NI. The first potent and selective non-imidazole human histamine H4 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2003; 46: 3957– 3960. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm0341047>.
90. Jutel M, Blaser K, Akdis C. Histamine in chronic allergic responses. *J Invest, Allergol Clin Immunol* 2005; 15(1): 1-8.
91. Jutel M, Klunker S, Akdis M, Malolepszy J, Thomet OA, Zak-Nejmark T, Blaser K, Akdis CA. Histamine upregulates Th1 and downregulates Th2 responses due to different patterns of surface histamine 1 and 2 receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 190-192.
92. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, Zak-Nejmark T, Koga R, Kobayashi T, Blaser K, Akdis CA. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 41: 420-425. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v413/n6854/full/413420a0.html>.
93. Karlstedt K, Ahman MJ, Anichtchik OV, Soynila S, Panula P. Expression of the H3 receptor in the developing CNS and brown fat suggests novel roles for histamine. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2003; 24: 614-622. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044743103002082>.

94. Kinnunen A, Lintunen M, Karlstedt K, Fukui H, Panula P. In situ detection of H1-receptor RNAm and absence of apoptosis in the transient histamine system of the embryonic rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 1998; 394: 127-137. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980427\)394:1%3C127::AID-CNE10%3E3.0.CO;2-L/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9861(19980427)394:1%3C127::AID-CNE10%3E3.0.CO;2-L/abstract).
95. Kjaer A, Knigge U, Plotsky PM, Bach FW, Warberg J. Histamine H1 and H2 receptor activation stimulates ACTH and β -endorphin secretion by increasing corticotropin-releasing hormone in the hypophyseal portal blood. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 851-855. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/126316>.
96. Kleine-Tebbe J, Buschauer A, Friese A, Schunack W, Kunkel G. Modulation of IgE-mediated histamine release from human leukocytes by a new class of histamine H2-agonists. *Agents Actions* 1992; 35: 185-191.
97. Knigge U, Matzen S, Warberg J. Histaminergic stimulation of prolactin secretion mediated via H1 or H2-receptors: dependence on routes of administration. *Neuroendocrinology*. 1986; 44: 41-48. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/124619>.
98. Knigge U, Willems E, Kjaer A, Jorgensen H, Warberg J. Histaminergic and catecholaminergic interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology* 1999; 140: 3713-3719.
99. Kubes P, Kanwar S. Histamine induces leukocyte rolling in post-capillary venules. A P-selectin-mediated event. *J Immunol* 1994; 152: 3570-3577. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/152/7/3570.short>.
100. Kubo Y, Nakano K. Regulation of histamine synthesis in mouse CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. *Inflamm Res* 1999; 48: 149-153.
101. Larenas LD, Sánchez BM, Del Rio NB, Alonzo RPML, Maldonado GCA, Mendoza LE, Ortega MJA, Sienna MJJ, Medina AMA, Rojo GMI, Beirana PAM, Vargas CJB, Báez LC, Ramírez SRIM, Guzmán PMG. Antihistamínicos en el tratamiento de la urticaria en México. *Rev Alergia México* 2015; 62: 157-174.
102. Lefranc F, Yeaton P, Brotchi J, Kiss R. Cimetidine, an unexpected anti-tumor agent, and its potential for the treatment of glioblastoma. *Int J Oncol* 2006; 28:1021-1030.

103. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4: 107-120. Disponible en: <http://www.nature.com/nrd/journal/v4/n2/full/nrd1631.html>.
104. Leurs R, Blandina P, Tedford C, and Timmerman H Therapeutic potential of histamine H3 receptor agonists and antagonists. *Trends Pharmacol Sci.* 1998; 19: 177–183. Disponible en: [http://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(98\)01201-2](http://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(98)01201-2).
105. Ligneau X, Lin JS, Vanni-Mercier G, Jouvet M, Muir JL, Ganellin CR, Stark H, Elz S, Schunack W, and Schwartz JC. Neurochemical and behavioral effects of ciproxifan, a potent histamine H3-receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287: 658–666.
106. Ligneau X, Morisset S, Tardivel-Lacombe J, Gbahou F, Ganellin CR, Stark H, Schunack W, Schwartz JC, and Arrang JM. Distinct pharmacology of rat and human histamine H3 receptors: role of two amino acids in the third transmembrane domain. *Br J Pharmacol.* 2000; 131: 1247–1250.
107. Ling P, Ngo K, Nguyen S, Thurmond RL, Edwards JP, Karlsson L, Fung LWP. Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Br J Pharmacol* 2004; 142 (1): 161-171.
108. Liu H, Altenbach RJ, Carr TL, Chandran P, Hsieh GC, Lewis LGR, Manelli AM, Milicic I, Marsh KC, Miller TR, Strakhova MI, Vortherms TA, Wakefield BD, Wetter JM, Witte DG, Honore P, Esbenshade TA, Brioni JD, Cowart MD. Cis-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7a,8,9,10,11,11a octahydrobenzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amine (A-987306), a new histamine H4 antagonist that blocks pain responses against carrageenan-induced hyperalgesia. *J Med Chem.* 2008; 51: 7094–7098. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm8007618>.
109. Liu C, Ma X, Jiang X, Wilson SJ, Hofstra CL, Blevitt J, Pyati J, Li X, Chai W, Carruthers N, Lovenberg TW. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor H4 expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001; 59 (3): 420-426.
110. Lizárraga MI, Sumano LH. Farmacología clínica de los antihistamínicos en medicina veterinaria. *Vet. Méx.* 1998; 29 (4): 369-386.

- 111.Lo WW, Fan TP. Histamine stimulates inositol phosphate accumulation via the H1-receptor in cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 47-53.
- 112.Loiselle J, Wollin A. Mucosal histamine elimination and its effect on acid secretion in rabbit gastric mucosa. *Gastroenterology*. 1993; 104:1013-1020.
- 113.Louw JA y Marks S. Peptic ulcer disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002; 18: 667.
- 114.Louzao, MC. Fármacos que actúan en la boca, el esófago, los proventrículos u el estómago. Capítulo 24 En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. España: Mc Graw-Hill. Interamericana. 2002.
- 115.Lovenberg TW, Pyati J, Chang H, Wilson SJ, and Erlander MG. Cloning of rat histamine H3 receptor reveals distinct species pharmacological profiles. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 293: 771–778.
- 116.Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X, Pyati J, Huvar A, Jackson MR, and Erlander MG. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. *Mol Pharmacol*. 1999; 55: 1101–1107.
- 117.Maddison, JE. Guilford, G. Fármacos gastrointestinales. Capítulo 18 En: *Farmacología Clínica en pequeños animales*. Argentina: Intermédica. 2004.
- 118.Madrdejós MR, Bistuer MC. Nuevos antihistamínicos H1. *Butlletí d'informació terapèutica*. Generalitat de Catalunya Departament de Sanitat i Seguretat Social. 2004; 16 (1): 1-6.
- 119.Mariño, MH. *Farmacología en Medicina Veterinaria de pequeñas especies*. México: Waltham. 1997.
- 120.Martin SA, Bishop JO. Purification and characterization of histidine decarboxylase from mouse kidney. *Biochem J* 1986; 234: 349-54.
- 121.Martindale, W. *The complete Drug Reference*. Ed by Reynolds, JEF 32th edición. London, England. The Pharmaceutical Press. 1999.
- 122.Martinez MMI, Pollard H, Moreau J, Arrang JM, Ruat M, Traiffort E, Schwartz JC, Palacios JM. Three histamine receptors (H1, H2 and H3) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Res* 1990; 526: 322-327. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/1979518>.

123. Mair TS, Howarth S, Lane Jg. Evaluation of some prophylactic therapies for the idiopathic headshaker syndrome. *Equine Vet J.* 1992; 24 (11): 10-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9109952>.
124. Masini E, Di Bello MG, Raspanti S, Fomusi Ndisang J, Baronti R, Cappugi P, Mannaioni PF. The role of histamine in platelet aggregation by physiological and immunological stimuli. *Inflamm Res* 1998; 47: 211-20.
125. Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A. *Farmacología clínica*. 5ª edición. México: El Manual Moderno. 1982.
126. Miko T, Ligneau X, Pertz HH, Ganellin CR, Arrang JM, Schwartz JC, Schunack W, and Stark H. Novel nonimidazole histamine H3 receptor antagonists: 1-(4-(phoxymethyl)benzyl)piperidines and related compounds. *J Med Chem.* 2003; 46: 1523– 1530. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672253>.
127. Mitsuma T, Nogimori T, Sun DH, Chaya M. Effects of histamine and related compounds on thyrotropin secretion in rats. *Horm Res* 1986; 23: 99-105. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/019697818790012>.
128. Miyake H, Innaba N, Kato S, Takeuchi K. Increased susceptibility of a rat gastric mucosa to ulcerogenic stimulation with aging role of capsaicin-sensory neurons. *Dig Dis Sci* 1996; 4: 339-345.
129. Miyake A, Ohtsuka S, Nishizaki T, Tasaka K, Aono T, Tanizawa O, Yamatodani A, Watanabe T, Wada H. Involvement of H1 histamine receptor in basal and estrogen-stimulated luteinizing hormone-releasing hormone secretion in rats in vitro. *Neuroendocrinology* 1987; 45: 191-196. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/124724>.
130. Molina HA, Díaz NF y Arias MJA. Histamine in brain development. *Journal of neurochemistry.* 2012; 122 (5).
131. Montes MJ, Flores FJ, Alfonso BE. Histamina, receptores y antagonistas. *Revista Médica del Hospital General de México*: 2005 68(3): 104-109.
132. Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F, Tardivel-Lacombe J, Stark H, Schunack W, Ganellin CR, Schwartz JC, and Arrang JM. High constitutive activity of native H3 receptors regulates histamine neurons in brain. *Nature (Lond).* 2000; 408: 860–864.

133. Morse KL, Behan J, Laz TM, West RE, Greenfeder SA, Anthes JC, Umland S, Wan Y, Hipkin RW, Gonsiorek W, Shin N, Gustafson EL, Qiao X, Wang S, Hedrick JA, Greene J, Bayne M, Monsma FJ Jr. Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296: 1058–1066.
134. Nakamjura T, Itadani H, Kidaka Y *et al.* Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279 (2): 615-620. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X00940087>.
135. Nakane H, Sonobe Y, Watanabe T, Nakano K. Histamine: its novel role as an endogenous regulator of Con A-dependent T cell proliferation. *Inflamm Res* 2004; 53: 324-328.
136. Netti C, Guidobono F, Olgiati VR, Sibilía V, Pagani F, Pecile A. Influence of brain histaminergic system on episodic growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 43-47. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/123353>.
137. Nissinen MJ, Panula P. Developmental patterns of histamine-like immunoreactivity in the mouse. *J of Histochemistry and Cytochemistry.* 1995; 43: 211-227. Disponible en: <http://jhc.sagepub.com/content/43/2/211.short>.
138. Ocampo, CL, Sumano LH, Cárdenas GP. *Manual de Farmacología Clínica para pequeñas especies.* México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM. 2004.
139. Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem.* 2000; 275: 36781–36786.
140. Ogasawara M, Yamauchi K, Satoh Y, Yamaji R, Inui K, Jonker JW, Schinkel AH, Maeyama K. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: organic cation transporters as a histamine transporter and histamine metabolism. *J Pharmacol Sci* 2006; 101: 24-30.
141. Okakura-Mochizuki K, Mochizuki T, Yamamoto Y, Horii A, Yamatodani A. Endogenous GABA modulates histamine release from the anterior hypothalamus of the

- rat. J Neurochem 1996; 67:171-176. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8666988>.
- 142.Osredkar D, Burnik-Papler T, Pecavar B, Kralj-Iglic V, Krzan M. Kinetic and pharmacological properties of [3H]-histamine transport into cultured type 1 astrocytes from neonatal rats. Inflamm Res 2009; 58: 94-102.
- 143.Palacios JM, Mengod G, Grau M, Picatoste F, Blanco I. Pyridoxal-5'-phosphate as a cofactor for rat brain histidine decarboxylase. J Neurochem 1978; 30: 213-216. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.1978.tb07054.x/abstract>.
- 144.Panula P, Lintunen M, Karlstedt K. Histamine in brain development and tumors. Semin Cancer Biol 2000; 10: 11-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X0090302X>.
- 145.Panula P, Yang HY, Costa E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81: 2572-2576.
- 146.Paredes VV. Farmacología Veterinaria II. Nicaragua: Facultad de Ciencia animal Universidad Nacional Agraria. 2009.
- 147.Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. Br J Pharmacol. 2006; 147(Supl 1): S127-S135.
- 148.Peruzzo NLE. Mastocitomas: Alternativas de tratamiento. Nuestra experiencia. 5tas Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica. Argentina: Mar de Plata. 2007.
- 149.Pillot C, Heron A, Cochois V, Tardivel-Lacombe J, Ligneau X, Schwartz JC, *et al.* A detailed mapping of the histamine H3 receptor and its gene transcripts in rat brain. Neuroscience 2002; 114: 173-193. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12207964>.
- 150.Pincus SH, DiNapoli AM, Schooley WR. Superoxide production by eosinophils: activation by histamine. J Invest Dermatol 1982; 79: 53-57.
- 151.PLM. Edición 25. México: Thompson. Industria Farmacéutica Veterinaria. 2005b.
- 152.PLM. Edición 51. México: Thompson. 2005a.
- 153.Plumb DC, Plumb's Veterinary Drug Handbook, 6th Ed, Minnesota: Blackwell Publishing, 2008.

- 154.Plumb DC. Manual de Farmacología Veterinaria. 5ª edición. Argentina: Intermédica. 2006.
- 155.Poli E, Coruzzi G, Bertaccini G. Histamine H3 receptors regulate acetylcholine release from the guinea pig ileum myenteric plexus. *Life Sci* 1991; 48: 63-68. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002432059190531F>.
- 156.Pollard H, Moreau J, Arrang JM, Schwartz JC. A detailed autoradiographic mapping of histamine H3 receptors in rat brain areas. *Neuroscience* 1993; 52: 169-189. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381924>.
- 157.Prinz C, Zanner R, Gratzl M. Physiology of Gastric Enterochromaffin-like cells. *Annu Rev Physiol.* 2003; 65: 371-382. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142205?journalCode=physiol>.
- 158.Puigdemont, A. Histamina, serotonina y sus antagonistas. Capítulo 2 En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. España: Mc Graw – Hill Interamericana. 2002.
- 159.Ramos JJ, Garduño TB, Arias MJA. Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historia. *Rev Biomed* 2009; 20: 100-126.
- 160.Reilly MA, Schayer RW. In vivo studies on histamine catabolism and its inhibition. *Br J Pharmacol* 1970; 38: 478-489.
- 161.Reinheimer T, Baumgartner D, Hohle KD, Racke K, Wessler I. Acetylcholine via muscarinic receptors inhibits histamine release from human isolated bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 389-395.
- 162.Reinheimer T, Mohlig T, Zimmermann S, Hohle KD, Wessler I. Muscarinic control of histamine release from airways. Inhibitory M1-receptors in human bronchi but absence in rat trachea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:534-538.
- 163.Rodríguez CJ. Efecto de los antihistamínicos en la inhibición de las pruebas cutáneas en pacientes alérgicos (tesis de posgrado). Distrito Federal México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2001.
- 164.Rosas LC. Prescripción Razonada de Ranitidina en un Primer Nivel de Atención (tesis de posgrado) Distrito Federal México: UNAM, 2007.
- 165.Ruíz CJG, Hernández AI. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. 2010.

166. Sakurai E, Orelund L, Nishiyama S, Kato M, Watanabe T, Yanai K. Evidence for the presence of histamine uptake into the synaptosomes of rat brain. *Pharmacology* 2006; 78: 72-80. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Pdf/95637>.
167. Sander K, Kottke T. Histamine H3 Receptor Antagonists go to clinics. *Biol Pharm. Bull.* 2008; 31(12): 2163-2181.
168. Sansoni P, Silverman ED, Khan MM, Melmon KL, Engleman EG. Immunoregulatory T cells in man. Histamine-induced suppressor T cells are derived from a Leu²⁺ (T8⁺) subpopulation distinct from that which gives rise to cytotoxic T cells. *J Clin Invest* 1985; 75: 650-656.
169. Savany A, Cronenberger L. Isolation and properties of multiple forms of histidine decarboxylase from rat gastric mucosa. *Biochem J* 1982; 205: 405-412.
170. Schayer RW. Catabolism of physiological quantities of histamine in vivo. *Physiol Rev* 1959; 39:116-26. Disponible en: <http://physrev.physiology.org/content/39/1/116.long>.
171. Schwartz JC, Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F, Tardivel Lacombe J, Stark H, Schunack W, Ganellin CR, and Arrang JM. Therapeutic implications of constitutive activity of receptors: the example of the histamine H3 receptor. *J Neural Transm.* 2003; 64 (Suppl):1–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830926>.
172. Seligmann BE, Fletcher MP, Gallin JI. Histamine modulation of human neutrophil oxidative metabolism, locomotion, degranulation, and membrane potential changes. *J Immunol* 1983; 130: 1902-1909.
173. Sieja K, Stanosz S, von Mach-Szczypinski J, Olewniczak S, Stanosz M. Concentration of histamine in serum and tissues of the primary ductal breast cancers in women. *Breast* 2005; 14: 236-241.
174. Silver RB, Poonwasi KS, Seyedi N, Wilson SJ, Lovenberg TW and Levi R. Decreased intracellular calcium mediates the histamine H3-receptor-induced attenuation of norepinephrine exocytosis from cardiac sympathetic nerve endings. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99. : 501-506.
175. Simons F. Antihistamines. In: Middleton (Ed). *Alergy: Principles and practice*. USA: Mosby, 1998: 612-637.

176. Slater A, Smallman LA, Drake-Lee AB. Increase in epithelial mast cell numbers in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 1996; 110: 929–933.
177. Strakhova MI, Cuff CA, Manelli AM, Carr TL, Witte DG, Baranowski JL, Vortherms TA, Miller TR, Rundell L, McPherson MJ, Adair RM, Brito AA, Bettencourt BM, Yao BB, Wetter JM, Marsh KC, Liu H, Cowart MD, Brioni JD, Esbenshade TA. In vitro and in vivo characterization of A-940894: a potent histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J of Pharmacol (Lond).* 2009; 157: 44-54.
178. Sumano H, Ocampo L, Gutiérrez L. *Manual de farmacología clínica para Pequeñas Especies.* 5ª ed. México: Imágenes gráficas, 2013.
179. Sumano, LH, Ocampo CL. *Farmacología Veterinaria.* 3ª edición. México: Mc Graw-Hill. 2006.
180. Takamatsu S, Nakashima I, Nakano K. Modulation of endotoxin-induced histamine synthesis by cytokines in mouse bone marrow-derived macrophages. *J Immunol* 1996; 156: 778-785.
181. Takeshita K, Bacon KB, Gantner F. Critical role of L-selectin and histamine H4 receptor in zymosan-induced neutrophil recruitment from the bone marrow: comparison with carrageenan. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310: 272–280.
182. Tanaka S, Deai K, Konomi A, Takahashi K, Yamane H, Sugimoto Y, Ichikawa A. Expression of L-histidine decarboxylase in granules of elicited mouse polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1472-1482.
183. Tanaka S, Ichikawa A. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J Pharmacol Sci* 2006; 10: 19-23.
184. Tedford CE, Hoffmann M, Seyedi N, Maruyama R, Levi R, Yates SL, Ali SM, and Phillips JG High antagonist potency of GT-2227 and GT-2331, new histamine H3 receptor antagonists, in two functional models. *Eur J Pharmacol.* 1998; 351: 307–311.
185. Tennant B (Ed.), Bach RE (Trad.), Barr F, Clutton RE, Dobson J, Elliott J, Elwood CM, Featherstone H, Hall EJ, Heath S, Long S, Meredith A, Scarff DH, Summerfield N. *Vademécum Farmacológico De pequeños animales y exóticos. Manual de Formulación.* 5a edición. España: Ediciones S. 2012.

186. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung LWP, Hofstra CL, Jiang W, Nguyen S, Riley JP, Sun S, Williams KN, Edwards JP, Karlsson L. A potent and selective histamine H₄ receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 309: 404–413.
187. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 41–53.
188. Traiffort E, Pollard H, Moreau J, Ruat M, Schwartz JC, Martinez MMI, Palacios JM. Pharmacological characterization and autoradiographic localization of histamine H₂ receptors in human brain identified with [¹²⁵I] iodoaminopotentidine. *J Neurochem* 1992; 59: 290-299.
189. Tran VT, Snyder SH. Histidine decarboxylase. Purification from fetal rat liver, immunologic properties, and histochemical localization in brain and stomach. *J Biol Chem* 1981; 256: 680-686.
190. Tung RS, Lichtenstein LM. Cyclic AMP agonist inhibition increases at low levels of histamine release from human basophils. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 642-646.
191. Valdez, J. G. R., Pereira, Q., Zini, R. A., & Canteros, G. E. Reacciones de hipersensibilidad. *Revista de Posgrado de la VI^a Cátedra de Medicina*, 2007. 167: 11-16.
192. Valero S. Introduction. *J investing Allergol Clin Immunol* 2006. 16(1): 1-2.
193. Van der Werf JF, Bast A, Bijloo GJ, Van der Vliet A, Timmerman H. HA autoreceptor assay with superfused slices of rat brain cortex and electrical stimulation. *Eur J Pharmacol* 1987; 138: 199-206.
194. Vanhala A, Yamatodani A, Panula P. Distribution of histamine-, 5-hydroxytryptamine-, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons and nerve fibers in developing rat brain. *J of Comparative Neurology*, 1994; 347: 101-114.
195. Varga C, Horvath K, Berko A, Thurmond RL, Dunford PJ, Whittle BJ. Inhibitory effects of histamine H₄ receptor antagonists on experimental colitis in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2005; 522: 130–138.
196. Verdiere M, Rose C, Schwartz JC. Synthesis and release of histamine studied on slices from rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1975; 34: 157-68.

197. Wada H, Inagaki N, Itowi N, Yamatodani A. Histaminergic neuron system: morphological features and possible functions. *Agents Actions* 1991a; 33: 11-27.
198. Wada H, Inagaki N, Itowi N, Yamatodani A. Histaminergic neuron system in the brain: distribution and possible functions. *Brain Res Bull* 1991b; 27: 367-370.
199. Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, Tohyama M, Wada H. Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 1984; 295: 13-25.
200. Wieland K, Bongers G, Yamamoto Y, Hashimoto T, Yamatodani A, Menge WMBP, Timmerman H, Lovenberg TW, and Leurs R. Constitutive activity of histamine H3 receptors stably expressed in SK-N-MC cells: display of agonism and inverse agonism by H3 antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 299: 908–914.
201. Witkin JM and Nelson DL. Selective histamine H3 receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system. *Pharmacol Ther.* 2004; 103: 1–20.
202. Wollin A. Histamine uptake and its methylation by isolated oxyntic cells. *Clin Invest Med* 1987; 10: 136-139.
203. Wulff BS, Hastrup S, and Rimvall K. Characteristics of recombinantly expressed rat and human histamine H3 receptors. *Eur J Pharmacol.* 2002; 453: 33–41.
204. Yamaki K, Thorlacius H, Xie X, Lindbom L, Hedqvist P, Raud J. Characteristics of histamine-induced leukocyte rolling in the undisturbed microcirculation of the rat mesentery. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 390-399.
205. Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, Hatazawa J, Iwata R, Ishiwata K, Meguro K, Itoh M, Takahashi T, Ido T. Mapping of histamine H1 receptors in the human brain using [¹¹C]pyrilamine and positron emission tomography. *J Neurochem* 1992; 59: 128-36.
206. Yao BB, Hutchins CW, Carr TL, Cassar S, Masters JN, Bennani YL, Esbenshade TA, and Hancock AA. Molecular modeling and pharmacological analysis of species-related histamine H3 receptor heterogeneity. *Neuropharmacology.* 2003; 44: 773– 786.
207. Zaragoza F, Stephensen H, Knudsen SM, Pridal L, Wulff BS, and Rimvall K. 1-Alkyl-4-acylpiperazines as a new class of imidazole-free histamine H3 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2004; 47: 2833–2838.

208. Zhang M, Venable JD, Thurmond RL. The histamine H4 receptor in autoimmune disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15: 1443– 1452.
209. Zwadlo-Klarwasser G, Vogts M, Hamann W, Belke K, Baron J, Schmutzler W. Generation and subcellular distribution of histamine in human blood monocytes and monocyte subsets. *Inflamm Res* 1998; 47: 434-439.