



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**UNIDAD ZARAGOZA**

**“Efecto de un antihistamínico no sedante, sobre el efecto, en la barrera hemato encefálica cuando se restringe de SMOR a ciertos individuos (ratas cepa wistar), mediante el método de plataforma múltiple”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**JORGE CHRISTIAN PEREA COBO**

**TUTOR:**

**DR. JOSÉ ÁNGEL ROJAS ZAMORANO**

**MTRO. VÍCTOR ALBERTO CORVERA PILLADO**

**Noviembre 2014**

**México, D. F.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis 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.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS .....	5
RESUMEN.....	7
FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y EXPERIMENTALES .....	8
EL SUEÑO Y EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO .....	8
EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO PARTICIPA EN LA REGULACIÓN DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA .....	12
EI ESTRÉS POR INMOVILIZACIÓN Y LA PRIVACIÓN DE SUEÑO MODIFICAN EL PATRÓN DEL DORMIR .....	12
QUÉ ES LA RESTRICCIÓN DE SUEÑO MOR Y CÓMO AFECTA A LA BARRERA HEMATO ENCEFÁLICA .....	13
LA HISTAMINA.....	15
HISTAMINA COMO NEUROTRANSMISOR EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL .....	16
BIOSÍNTESIS DE LA HISTAMINA.....	17
FARMACOLOGÍA DE LA HISTAMINA .....	17
RECEPTORES DE LA HISTAMINA.....	18
ANTIISTAMÍNICOS ANTAGONISTAS A LOS RECEPTORES H1 Y SU EFECTO SOBRE EL SUEÑO .....	19
LOS ANTIISTAMÍNICOS H1 MODIFICAN EL PATRÓN DE SUEÑO.....	20
ANTIISTAMÍNICOS CLÁSICOS O DE PRIMERA GENERACIÓN .....	22
CLORFENIRAMINA: PRIMERA GENERACIÓN DE ANTIISTAMÍNICOS .....	22
ANTIISTAMÍNICOS NO SEDANTES O DE SEGUNDA GENERACIÓN.....	22
CETIRIZINA: DE LA PRIMERA A SEGUNDA GENERACIÓN DE ANTIISTAMÍNICOS.....	23
EFFECTOS ADVERSOS.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
LA PREGUNTA EXPERIMENTAL.....	27

HIPÓTESIS .....	27
OBJETIVO .....	27
OBJETIVOS PARTICULARES .....	27
ANIMALES .....	28
MÉTODO QUIRÚRGICO PARA IMPLANTE SUPRACRANEAL DE DISPOSITIVO.....	29
TRATAMIENTOS.....	30
REGISTROS PSG .....	30
MÉTODO DE LA PLATAFORMA MÚLTIPLE.....	31
PROCESO EXPERIMENTAL .....	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
RESULTADOS .....	35
DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	38
CONCLUSIONES .....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A MI ASESOR DE TESIS**

Dr. José Ángel Rojas Zamorano por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis Al área de neurociencias de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, en su totalidad de los recursos proporcionados físicos y humanos. Al trabajo y enseñanzas compartidas por compañeros del área de Neurociencias, a la clínica del sueño que amablemente prestaba los servicios de sus equipos para realizar el estudio polisomnográfico.

### **A MI MADRE ROSARIO ELIZABETH COBO VERGARA.**

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

### **A MI PADRE LINO JORGE PEREA MOLINA.**

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizaron y que me infundo siempre, por el valor mostrado para salir adelante por su familia y por su amor.

A mi hermana Tania Yansulet Perea Cobo por ser el ejemplo de una hermana mayor y de la cual aprendí aciertos; a mi tía Olga Cobo, a mi novia Adriana Cortes a compañeros que participaron apoyándome en este proyecto sin escribir nombres por respeto a no omitir el de alguno, personas que participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.  
¡Gracias a ustedes!

**ESTA TESIS VA EN DEDICATORIA A LA MEMORIA A MI PADRE, QUE SE ENCUENTRA EN NUESTRAS MENTES DÍA A DÍA Y EN NUESTROS CORAZONES.**

## LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

<b>Ach</b>	Acetilcolina
<b>AH1</b>	Antagonistas a los receptores histaminérgicos H1 o Antihistamínicos H1
<b>AH1NS</b>	Antihistamínicos H1 no sedantes o de segunda generación.
<b>AH1S</b>	Antihistamínicos H1 sedantes o de primera generación.
<b>AMPC</b>	3',5'-Adenosinmonofosfato cíclico
<b>ANOVA</b>	Análisis de varianza
<b>APVLH</b>	Área Preóptica Ventro Lateral Hipotalámica
<b>BHE</b>	Barrera Hemato-Encefálica
<b>CTZ</b>	Cetirizina
<b>CLF</b>	Clorfeniramina
<b>EEG</b>	Electroencefalográfico
<b>EMG</b>	Análisis Electromiográfico
<b>EHHS</b>	Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenales
<b>FESZ</b>	Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
<b>FMH</b>	Fluro Metil Histamina
<b>GAL</b>	Galanina
<b>H1, H2, H3, H4</b>	Receptores afines a la Histamina
<b>HA</b>	Histamina
<b>HDC</b>	Histidina descarboxilasa
<b>HMT</b>	Histamina metiltransferasa
<b>icv</b>	Intra-cerebro-ventricular
<b>ip</b>	Intraperitoneal
<b>LC</b>	Locus Coeruleus
<b>LDT</b>	Núcleo Tegmental Laterodorsal
<b>NPV</b>	Núcleo hipotalámico Para Ventricular
<b>NSQ</b>	Núcleo hipotalámico Supra Quiasmático
<b>NTM</b>	Núcleo hipotalámico Tubero-Mamilar
<b>NMDA</b>	Receptor Ionotrópicos Glutamatérgicos

<b>PPT</b>	Núcleo Pedúnculo Pontino Segmental
<b>Pgp</b>	Glicoproteína-p
<b>PS</b>	Sueño Paradójico
<b>PSG</b>	Polisomnográfico
<b>PSSP</b>	Privación Selectiva de Sueño Paradójico
<b>PSMOR</b>	Privación de Sueño de Movimientos Oculares Rápidos
<b>RSMOR</b>	Restricción de Sueño de Movimientos Oculares Rápidos
<b>R-MeHA</b>	R-Metil Histamina
<b>SH</b>	Sistema Histaminérgico
<b>PS</b>	Privación de sueño
<b>Q</b>	Cuartiles
<b>RS</b>	Restricción de sueño
<b>R1Q</b>	Rango Intercuartil
<b>SMOR</b>	Sueño de Movimientos Oculares Rápidos
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SNMOR</b>	Sueño sin movimientos oculares Rápidos
<b>SOL</b>	Sueño de Ondas Lentas
<b>SP</b>	Sueño paradójico
<b>UAMI</b>	Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa
<b>UNAM</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>V</b>	Vigilia
<b>VLPO</b>	Núcleo Preóptica Ventrolateral
<b>2,4-MeHA</b>	2,4-Dimetil Histamina
<b>4-MeHA</b>	4-Metil Histamina
<b>2-TEA</b>	2-Tiazoliletamina
<b>5-HT</b>	Núcleos Rafe

## RESUMEN

El sueño puede ser modificado por diferentes factores, por ejemplo la privación (**PS**) o restricción de sueño (**RS**). Se encontró que la **RS** puede vulnerar la barrera hemato encefálica (**BHE**) por el método de la plataforma múltiple. Por otra parte, algunas sustancias son capaces de modificar el sueño al someter a sujetos a condiciones similares de estrés pero con restricción de sueño mor (**RSMOR**) se podría esperar un aspecto parecido al rebote de sueño, sin embargo esto no fue lo que sucedió, no existe ese rebote.

Al restringir de sueño a ratas macho de la cepa Wistar, se ha observado, que existe una vulnerabilidad en la estructura de la **BHE**, por consecuente al administrar un Antihistamínico sedante y uno no sedante (que comúnmente no la atraviesa), se espera que este cause un efecto en el ciclo sueño-vigilia específicamente en la etapa de **SMOR**.

El trabajo experimental fue realizado bajo estudios polisomnográficos, en ratas machos de la cepa Wistar, se integraron implantes convencionales para el estudio de sueño. Para ello se dividió a los animales en seis grupos experimentales: **Los grupos (1, 2 y 3)**. Se evaluarán con la administración de solución salina (**1**), un **AH1S** Clorfeniramina (**2**) y un **AH1NS** Cetirizina (**3**), con cinco individuos por cada grupo analizando de la misma forma por ocho horas a partir del ciclo luz-obscuridad. **Finalmente los grupos (4, 5 y 6)**. Se evaluaron bajo estrés debido a que fueron sometidos a una **RS** (20/4h) durante diez días, inmediatamente terminando la restricción de sueño repitiendo los grupos con la administración de solución salina (**4**), Clorfeniramina (**5**) y Cetirizina (**6**) en periodos del ciclo luz-oscuro se analizaron durante ocho horas en el PSG (6 am – 2 pm).

Se logró demostrar que los **AH1S** y los **AH1NS** después de la restricción de sueño se comportaron como un estimulante del **SNC** ya que incrementaron la cantidad de vigilia en los individuos, disminuyó el **SMOR** y no causaron un rebote de sueño.

## FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y EXPERIMENTALES

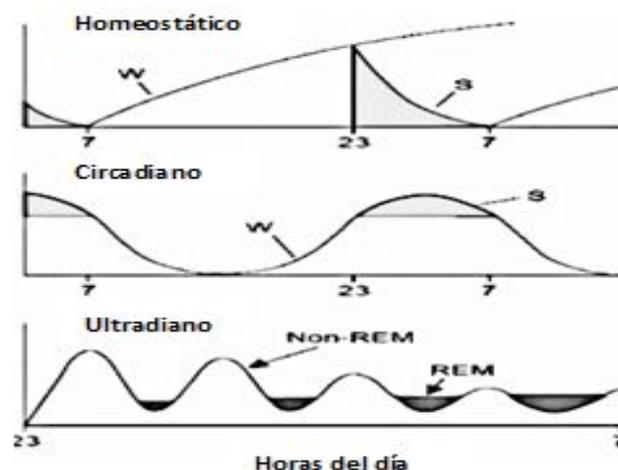
### EL SUEÑO Y EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO

En el sueño se repiten ciclos **SNMOR-SMOR**, que deben ser regulados en intensidad y duración a fin de que respondan a la necesidad homeostática de la función del sueño y que deben expresarse en el periodo adecuado del ciclo luz-oscuridad. La actividad de las neuronas histaminérgicas, está en estrecha relación con las etapas del ciclo sueño-vigilia, con una mayor frecuencia de disparo durante la vigilia y en la medida que transcurren las etapas de sueño, desde el sueño ligero hasta el **SMOR**, la actividad disminuye paulatinamente hasta hacerse silente. El ciclo sueño-vigilia está regulado esencialmente por tres procesos (**Figura 1**):

**A.** El homeostático, que determina la propensión de sueño y está en función de la magnitud de la vigilia previa, entre más tiempo el sujeto esté despierto mayor será su propensión a dormir.

**B.** El Circadiano, regulado por el reloj interno y modulado por el ciclo luz-oscuridad.

**C.** El Ultradiano, en el que subyacen los mecanismos que regulan el cambio **SMOR-SNMOR** durante el transcurso del sueño (**Borbély, 2000**).



**Figura 1**

El esquema muestra los tres principales procesos involucrados en la regulación del sueño. El homeostático mantiene la duración y la intensidad del sueño. El Circadiano determina el periodo de la propensión a dormir, en función del ciclo luz-oscuridad. El Ultradiano regula los mecanismos que requiere el sueño para el ciclo **SNMOR-SMOR**. En la medida que el episodio de sueño progresa, la intensidad del **SNMOR** disminuye e incrementa la duración de los sucesivos intervalos de **SMOR**. (S = sueño; W = vigilia; Non-REM = **SNMOR**; REM = **SMOR**). Tomado de: (**Borbély, et al., 2000**).

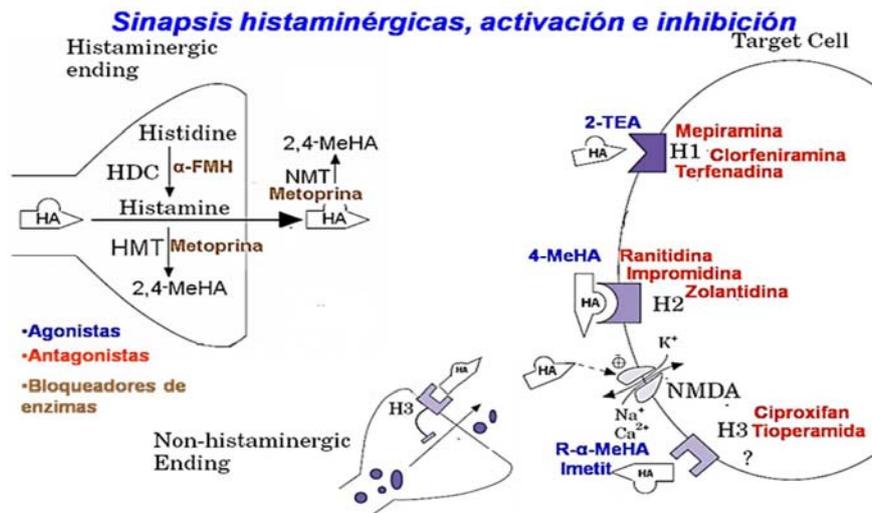
El ritmo circadiano de sueño-vigilia tiene un origen endógeno, siendo controlada la duración de los periodos de sueño y de vigilia por un reloj biológico (localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo), pero su distribución a lo largo del nictémero está influida por la acción de sincronizadores externos, que en el caso del hombre son principalmente la alternativa de luz-oscuridad y la pautas temporales marcadas por la sociedad (Miller, 2006).

A este respecto, es bien sabido que las modificaciones en el ritmo sueño-vigilia debidas a cambios socio ambientales o del funcionamiento del reloj biológico pueden provocar alteraciones circadianas del sueño. La característica esencial de los trastornos del sueño relacionados con el ritmo circadiano consiste en una perturbación persistente o recurrente del patrón del sueño que es consecuencia de una falta de sincronización entre el sistema circadiano sueño-vigilia del individuo, por una parte, y las demandas exógenas relativas al momento y la duración del sueño (Miller, 2006).

Cuando se altera la actividad del **SH**, se perturba el ciclo sueño-vigilia. La inhibición de la síntesis de **HA**, incrementa el **SMOR** y decrece la Vigilia (**V**) en gatos, ratas y en otras especies, mientras que la acumulación de **HA** incrementa la **V** en el individuo (Schwartz, et al., 1991).

La aplicación de agonistas **H1**, ya sea *Intra-cerebro-ventricular (icv)* o bien administrados directamente en diferentes sitios del encéfalo, incrementa la vigilia y disminuye el sueño profundo, causando una desincronización en la actividad Electroencefalográfica (**EEG**), la activación tiene una evidente relación con la dosis aplicada. Un efecto que induce a la tioperamida (un agonista **H1**) es que puede ser bloqueado por antagonistas de los receptores **H1**, que se les conoce como antihistamínicos (**AH1**), tales como la mepiramina, la Clorfeniramina (**CLF**) y la Cetirizina (**CTZ**). Estos resultados indican que los receptores **H1** del **SNC**, participan en la inducción y facilitación de la vigilia (Monti, et al., 1986).

La acción del **SH** puede ser estimulada o inhibida por diferentes estrategias farmacológicas, por ejemplo, promoviendo la acción de las enzimas que participan en su metabolismo (biosíntesis y degradación); activando o bloqueando a los receptores histaminérgicos, por la acción de agonistas o antagonistas específicos. Tales estrategias se resumen en: **(Figura 2)** (Clifford, et al., 2001).



La actividad del SH en el SNC puede ser modificada por diferentes estrategias farmacológicas **A.** inhibiendo la actividad enzimática de la HDC en la síntesis de HA, por ejemplo aplicando fluoro metilhistmina (FMH). **B.** Inhibiendo el catabolismo de la HA, al bloquear a la enzima histamina metiltransferasa (HMT), por la acción de la metoprina. **C.** Activando a los receptores con agonistas específicos: a los H1 con la 2-tiazoliletilamina (2.TEA); a los receptores H2 con 4-metil histamina (4.MeHA) o la impromidina; los H3 con 2,4-metil histamina (2,4-MeHA). **D.** Bloqueando la acción de la HA y compitiendo con ella, al utilizar antagonistas específicos a los receptores H1 (Clorfeniramina, terfenadina y mepiramina), a los H2 (ranitidina y zolantadina), o a los H3 (ciproxifan y tioperamida) (Lin, 2000).

Una forma experimental de abordar a las alteraciones del ciclo Sueño-Vigilia, es por medio de la privación (total o parcial) o restricción de sueño. En los procedimientos más comunes, se encuentra el método de la plataforma simple o múltiple, que permite privar selectivamente al SMOR. Por ejemplo, en un estudio, a un grupo de ratas, se les privó selectivamente la fase de sueño paradójico (PSSP), utilizando el método de la plataforma simple, por 72 horas; se concluyó que los individuos experimentales tuvieron un decremento en el metabolismo de HA en el hipotálamo anterior (Porkka-Heiskanen, et al., 1994).

Estudios hechos con antagonistas H2 concluyen que estos agentes no afectaron al ciclo sueño-vigilia (Monti, 1993; Bárbara, et al., 2002). Estas evidencias indican que la HA y el SH (por medio de la activación de los receptores H1), están estrechamente relacionados con la V, y que los cambios que puedan provocarse sobre la actividad del SH, alteran el ciclo sueño-vigilia.

En diferentes estudios, se ha demostrado que la liberación de **HA** tiene un ritmo circadiano, por ejemplo, el pico de secreción coincide con la actividad locomotora máxima y este nivel disminuirá paulatinamente, desde el decremento de esta actividad, hasta la aparición del sueño (Friedman y Walker, 1968; 1969; Mochizuki, et al., 1992).

Se ha publicado además, que en ratas con libre movilidad, la liberación de **HA** en las regiones hipotalámicas anterior y posterior (estructuras involucradas en la regulación del sueño y la vigilia), tiene un ritmo circadiano (Mochizuki, et al., 1992).

En otro estudio que se realizó en grupo de niños, se encontró que durante el periodo de vigilia, la enzima metil transferasa (que degrada a la **HA**), tuvo la mayor actividad, durante esta etapa se presentó un nivel alto del metabolito 2,4-metil histamina (**2,4-MeHA**) en el líquido cefalorraquídeo del grupo de niños analizado (Kiviranta, et al., 1995).

La correlación entre la liberación de **HA** con la actividad locomotora, en condiciones de oscuridad constante, reveló que la liberación, por sí misma es un regulador de las señales endógenas relacionadas con el reloj circadiano, más que los cambios en la iluminación a las que se sometió al grupo experimental (Stehle, 1991; Prast, et al., 1992; Mochizuki, et al., 1992; Tuomisto, et al., 2001). Las proyecciones de las fibras histaminérgicas desde el **NTM**, llegan a diferentes regiones del encéfalo, entre las que sobresalen el **NSQ**, la glándula pineal, algunos componentes del sistema visual, y otras regiones que se sabe que actúan como marcapasos secundarios ligados al **NSQ** (Panula, et al., 2013).

El ritmo circadiano de la actividad histaminérgica, se manifiesta no sólo en la actividad de las neuronas y al nivel de la **HA** y sus catabólitos, el papel protagónico de este autacoide (altera la función de otras células a nivel local) como mediador en la respuesta inflamatoria y la hipersensibilidad alérgica también manifiesta en el ritmo circadiano (Polat, 1980; Golightly y Greos, 2005; Douglas, et al., 2006).

Hay evidencias que en pacientes con procesos inflamatorios y/o procesos alérgicos activos, los signos y síntomas también presentan variaciones circadianas. Así, en pacientes que sufren de una rinitis infecciosa de origen viral, la nariz constipada, la frecuencia de accesos de estornudos y de tos, la rinorrea, son más prominentes durante el día, especialmente durante las primeras horas que siguen al despertar, después del sueño nocturno. Estudios crono-farmacológicos revelaron que, el efecto de los **AH1** para combatir los síntomas de la hipersensibilidad alérgica tiene ritmo circadiano. La efectividad del tratamiento farmacológico, la toxicidad y la

farmacocinética varían en función de la hora de administración, presentan diferencias que dependen de la estación del año (variaciones circanuales) y la hora del día (variaciones circadianas) en que se administran. Así mismo, los efectos secundarios producidos por los **AH1** son más importantes si se administran después de las primeras horas de la mañana que si se hace durante la tarde (Reinberg y Sidi, 1966, Labrecque, et al., 1995; Dridi, et al., 2005a, 2005b). Todas estas evidencias, tanto fisiológicas como conductuales, apoyan el concepto de que el **SH** participa en la regulación del ritmo circadiano y de otras funciones periódicas como el ciclo sueño-vigilia (Eaton, et al., 1995).

## **EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO PARTICIPA EN LA REGULACIÓN DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA**

Al hablar del **SH** tenemos que especificar que es controlado por los llamados ritmos circadiano y ultradiano, estos muestran una actividad diferente en ciertos momentos del ciclo sueño-vigilia, como sus neuronas, por dar un ejemplo, podemos determinar que existen diferentes velocidades de disparo en todo el **SNC** a partir del **NTM**, es decir existe gran frecuencia durante la vigilia activa, disminuye en la vigilia quieta, la hace aún más en el sueño ligero, y llega a ser prácticamente silente en el sueño profundo igual que en el sueño de movimientos oculares rápidos (**SMOR**). Hay estudios que nos sugieren que el **SH** actúa como un modulador, se caracteriza por ser el reloj biológico dentro del **NSQ**, la que podemos determinar como la principal estructura que coordina los ritmos circadianos (Thakkar, 2011).

## **EL ESTRÉS POR INMOVILIZACIÓN Y LA PRIVACIÓN DE SUEÑO MODIFICAN EL PATRÓN DEL DORMIR**

Numerosas evidencias describen que la duración en la calidad de las etapas de sueño, pueden ser afectadas por eventos que ocurran durante la **V**, por ejemplo, el estrés y la privación de sueño. La extensión con la que el ciclo sueño-vigilia es modificado por un estresor específico, puede ser un indicador de la magnitud o importancia de ese estresor, así como una medida del grado de activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (**EHHS**). La influencia del estrés sobre el sueño, ha sido el objetivo de un gran número de estudios, tanto en humanos como en animales de laboratorio. En uno de ellos, en el que un grupo de ratas fue sometido por dos horas a estrés por inmovilización durante el periodo oscuro, se observó que cuatro horas después estos animales produjeron un incremento en la cantidad de **SMOR** (aproximadamente un 32%) sin cambios en el **SNMOR** (Figura 3) (Rampin, et al., 1991).



**Figura 3**

*El estrés por inmovilización se efectúa colocando a la rata dentro de un pequeño tubo de **PVC**, adaptado para tal fin. El animal queda, durante 2 horas, contenido en el interior, gracias a dos pequeñas mallas colocadas en los extremos del tubo. **Fotografía tomada en el Área de Neurociencias de la UAMI.***

El efecto sobre el **SMOR** depende de múltiples factores, tales como:

- a.** La duración del estrés: Como lo muestran los estudios por periodos que van de 30 minutos a 2 horas inducen aumento del **SMOR**, efecto que desaparece después de 4 horas (Altman, 1972).
- b.** En condiciones crónicas el **SMOR** disminuye (Adrien, 1991).

## **QUÉ ES LA RESTRICCIÓN DE SUEÑO MOR Y CÓMO AFECTA A LA BARRERA HEMATO ENCEFÁLICA**

Las funciones de movimiento ocular rápido (**MOR**) del sueño han mantenido en incógnita desde hace más de 50 años. Se han identificado varios procesos independientes afectados por la pérdida y la posterior recuperación de **SMOR** (neurogénesis en el hipocampo, muerte en el tallo cerebral celular neuronal, y el contenido de neurotransmisores en varias regiones del cerebro), sin embargo, no se ha encontrado un mecanismo subyacente común. Se cree que las alteraciones en la homeostasis cerebral son secundarias a la **BHE**.

La **BHE** es una frontera entre los sistemas sanguíneo y nervioso, que selecciona aquellas sustancias que pueden pasar al **SNC**. La alteración de la **BHE**, se puede lograr con ciertos abordajes experimentales, como puede ser la privación de sueño. Se han encontrado consecuencias en el **SMOR** cuando se le restringe y en consecuencia, hay afectación en la **BHE** en ratas de la cepa Wistar. La evaluación de la integridad o vulnerabilidad, es por medio de la aplicación de un colorante, que comúnmente no puede atravesarla, a menos que su

integridad se vea alterada. Gracias a la administración del azul de Evans, que se utilizó después de un experimento de **RSMOR** por la técnica de plataforma múltiple, en la que se trataron con grupos de rata macho de la cepa Wistar.

Los animales fueron restringidos 20/h al día (con 4/h de oportunidad de sueño) durante 10 días, los grupos de control incluyen ratas intactas. Después de este tratamiento, se perfundió a los individuos, y se les administro el azul de Evans, intracardiamente. Se extrajeron los cerebros, se cortaron y fotografiaron para evaluar la tinción por medio de la cuantificación de la densidad óptica correspondiente (**Figura 4**) (Gómez-González, et al., 2013).



**Figura 4**

*Demuestra que la **RSMOR** después de diez días es capaz de vulnerar la permeabilidad de la **BHE** como se logra ver la coloración en el cerebro y cortes del lado izquierdo de la imagen, donde se encuentra el cerebro de una de las ratas restringidas de sueño. Del lado derecho se encuentra el control que fue del grupo de ratas intactas que al administrar el azul de Evans no tuvo la capacidad de atravesar la barrera y teñir el tejido cerebral (Gómez-González, et al., 2013).*

Un experimento independiente se llevó a cabo para dilucidar el mecanismo hemato encefálico por microscopía electrónica de transmisión. La **RSMOR** aumentó la permeabilidad de la **BHE** comprobándose al administrar el azul de Evans en todo el cerebro, en comparación con los dos grupos de control. Por lo cual se comprobó que los períodos breves de recuperación de sueño rápido no son eficaces y en lugar de restaurar hay una alteración severa de la **BHE** en su función mediante una reducción en su permeabilidad del cerebro con azul de Evans. Por lo que se cree que el **SMOR** regula las propiedades físicas ayudando a una recuperación y evitando la permeabilidad de la **BHE** (Gómez-González, et al., 2013).

## LA HISTAMINA

La Histamina (**HA**) es una molécula hidrofílica compuesta por un anillo imidazólico y una cadena lateral etilamino. Es un autocoide, hormona local, ampliamente distribuido en el reino animal y también presente en algunos venenos, secreciones nocivas, bacterias y plantas. La mayor parte de los tejidos de los mamíferos contienen histamina preformada en cantidades variables, especialmente altas en la piel, mucosa intestinal y pulmones, y muy bajas en plasma y otros fluidos orgánicos (Lin, 2000).

La (**HA**) es una sustancia endógena fisiológicamente activa derivada de la descarboxilación del aminoácido histidina, que luego al ser almacena en los mastocitos y los basófilos para protegerla de la acción de las enzimas destructivas ubicuas, como lo es la histaminasa. La histamina se une a receptores **H1** y **H2**, en diversos lugares del cuerpo e induce a la activación de éstos. Mientras que los receptores **H3**, se encuentran implicados en el control de la síntesis de la histamina dentro del **SH** (Lin, 2000).

La acción de la **HA** en las células depende en cierto grado de la función de la célula tanto como en la relación entre sus receptores **H1** y **H2**. Los efectos de la histamina comprenden el aumento de la permeabilidad vascular (quizá relacionada con los receptores **H1**); por lo tanto, en el tejido subcutáneo la histamina induce una triple respuesta caracterizada por un eritema local, un halo rojo brillante y la formación de una roncha. La **HA** también se une a receptores específicos de la nariz, los ojos, el tracto respiratorio y la piel, y la activación de estos receptores genera signos y síntomas alérgicos característicos. La activación de los receptores **H2** estimula la secreción ácida gástrica; las drogas que antagonizan estos receptores (p.ej., cimetidina/nizatadina, ranitidina o famotidina) se conocen con el nombre de antagonistas **H2** que inhiben la secreción gástrica estimulada por la histamina (Lin, 2000).

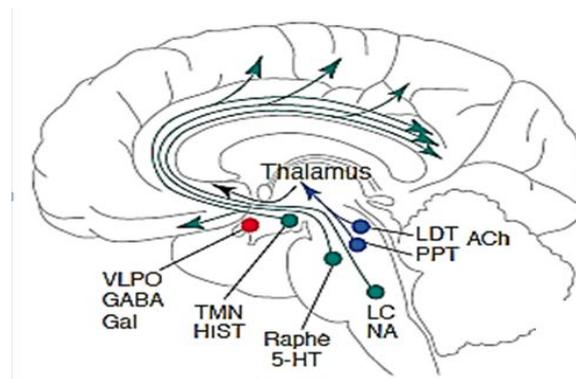
La Histamina se encuentra a nivel de las células, mastocitos, basófilos, plaquetas, células parietales. Cuando se descubrió que era el antagonismo del área de los antihistamínicos, se vio que muchas veces, los **AH1** no bloqueaban todos los efectos que eran derivados de la histamina, en ocasiones no se producía un bloqueo de los efectos gástricos con algunos **AH1** (Lin, 2000).

A través de esas observaciones se pudo deducir que efectivamente, existen varios receptores para la histamina. Así nacieron lo que son los receptores **H1** y **H2**. Posteriormente se han descubierto algunas formas de manera experimental, por ejemplo los receptores **H3**, a nivel de las células neurales, se comenta también la presencia de receptores **H4**, sobre todo a nivel de las células inmunes, con un gran papel a nivel de función de las células inmunitarias (Lin, 2000).

## **HISTAMINA COMO NEUROTRANSMISOR EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La Histamina actúa de distintas formas, una de ellas como un eficiente neurotransmisor dentro de todo el sistema nervioso central de la misma forma actúa como un mediador a toda respuesta inflamatoria en el tejido humano. Dentro del **SNC** localizamos el sistema histaminérgico (**SH**) (**Figura 5**) y este a su vez está conformado por:

- 1.-** Somas de las neuronas histaminérgicas localizadas en el núcleo hipotalámico tubero mamilar (**NTM**).
- 2.-** El **NTM** que permite ciertas proyecciones que se difunden prácticamente a todo el sistema nervioso.
- 3.-** Encontramos también cuatro receptores muy específicos a la histamina **HA** (**H1**, **H2** y **H3**) estos son integrantes del **SH** dentro **SNC**. La actividad histaminérgica es influida farmacológicamente, debido a que llegan a tener una acción agonista o antagonista a los receptores de la **HA** (Clifford, et al., 2001).



**Figura 5**

El sistema de excitación ascendente envía proyecciones a partir del hipotálamo y tallo cerebral posterior en todo el cerebro anterior. Las neuronas de los núcleos tegmental laterodorsal y el núcleo pedunculopontino tegmental (**LDT** y **PPT**) (círculos azules) envían fibras colinérgicas de Acetil Colina (**ACh**) a los objetivos del prosencéfalo, incluido al tálamo, que luego regula la actividad cortical. Los Núcleos aminérgicos (círculos verdes) se encuentran proyectando en gran parte del cerebro anterior. Las neuronas del núcleo tuberomamilar (**TMN**) contienen histamina (**HA**), las neuronas de los núcleos del rafe contienen **5-HT** y las neuronas del locus coeruleus (**LC**) contienen noradrenalina (**NA**). El sueño es estimulado por las neuronas del núcleo preóptico ventrolateral (**VLPO**, círculo rojo) contienen **GABA** y galanina (**GAL**) (Clifford, et al., 2001).

## BIOSÍNTESIS DE LA HISTAMINA.

Este mensajero químico se sintetiza, tanto en basófilos, mastocitos y neuronas, a partir de la L-histidina por la acción de la enzima histidina descarboxilasa (**HDC**). Cuando se libera, actúa sobre sus tres receptores. La inactivación de la **HA**, ocurre por la acción de la enzima histamina metiltransferasa (**HMT**), que la transforma en el metabolito inactivo *2,4-dimetil histamina* (**2,4-MeHA**) (Figura 6) (Church y Church, 2013).

## FARMACOLOGÍA DE LA HISTAMINA

Aunque numerosos tejidos contienen una cantidad que puede ser letal de histamina en su forma fijada o inactiva, la histamina no produce ningún efecto hasta secretarse en su forma libre en los líquidos corporales en respuesta a ciertos estímulos. Dado que la histamina se destruye en el tracto intestinal por la enzima histaminasa, es ineficaz cuando se la administra por vía oral. Después de su inyección este agente induce la constricción de ciertos músculos lisos, como los de los bronquios, el útero y los intestinos, y la dilatación del lecho capilar. La vasodilatación inducida por la histamina en los casos típicos se asocia con un aumento de la permeabilidad capilar y el escape de líquido, plasma, proteínas e incluso algunos elementos celulares de la sangre hacia el espacio extracelular. La dilatación de los capilares y las arteriolas induce rubor facial, descenso de la presión arterial y aumento de temperatura cutánea (Lin, 2000).

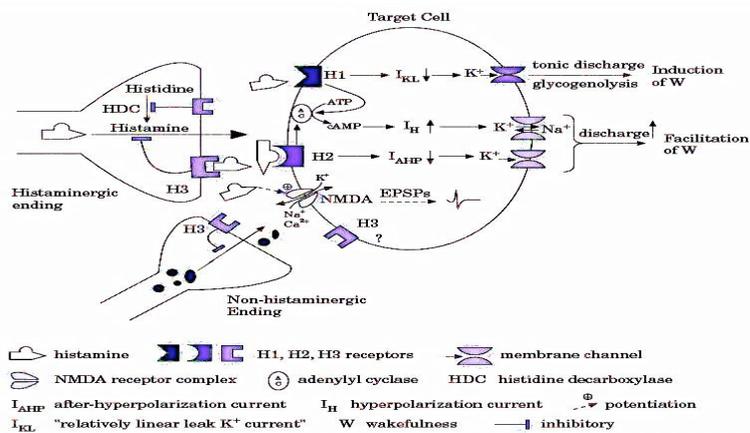
## RECEPTORES DE LA HISTAMINA

La Histamina produce una amplia variedad de efectos farmacológicos mediante la activación de receptores de superficie específicos como se puede ver en la (Figura 6). La disponibilidad de agonistas y antagonistas específicos ha permitido identificar tres subtipos de receptores denominados **H1** (Ash y Schild, 1966), **H2** (Black, et al., 1972), **H3** (Arrang, et al., 1983).

La **HA** es uno de los neurotransmisores aminérgicos, jugando un papel importante en la regulación de varios procesos fisiológicos. En el cerebro de los mamíferos se sintetiza en una población restringida de neuronas localizadas en el **NTM** localizado en el hipotálamo posterior. Estas neuronas se proyectan difusamente a las zonas cerebrales y han sido implicadas en varias funciones: en el ciclo sueño-vigilia, secreción hormonal, cardiovascular, control de la termorregulación, ingesta de alimentos y formación de memoria (Zhang et al., 1997). En los tejidos periféricos la histamina se almacena en mastocitos y basófilos. La **HA** en los mastocitos desempeña un papel importante en la patogénesis de diversas condiciones alérgicas. Con la desgranulación, dan paso a la liberación de **HA** que conduce a diversos y conocidos síntomas de enfermedades alérgicas en la piel, se considera como un mediador importante de los síntomas de la alergia y la inflamación (Bárbara, et al., 2002). Los receptores **H1** se localizan en la periferia y en el **SNC**, en el cuál está relacionado con la modulación de diversas funciones, entre ellas, la vigilia (Lin, 2000). Los receptores **H2** se localizan principalmente en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de los vasos, en células miocárdicas, en el nódulo sinusal en el **SNC**, en leucocitos como mastocitos y basófilos en donde se comportan como auto receptores (Bárbara, et al., 2002).

Los receptores **H3** se identificaban inicialmente a nivel cerebral, concretamente a nivel presináptico, tanto en el **SNC** como en el sistema nervioso autónomo; posteriormente se han demostrado en el tejido pulmonar (Arrang, et al., 1983) y las investigaciones actuales están orientadas a otros tejidos periféricos como la piel, el bazo y el sistema gastrointestinal.

Tampoco se conoce con demasiada exactitud la interacción de la histamina con el receptor que desencadena la respuesta celular correspondiente. La estimulación de los receptores **H2** está íntimamente relacionada con la activación de la adenilciclase y formación de **AMPc**. Las consecuencias de dicha acción dependerán del papel que el **AMPc** juegue en una determinada célula (Bárbara, et al., 2002).



**Figura 6**

Mecanismo propuesto por el autor del artículo, relaciona la respuesta celular ante la acción de la HA sobre sus receptores, para explicar el mecanismo inductor y facilitador de la vigilia (W). Como se observa, la activación de los receptores H1 y H2, induce en la célula una acción estimulante, provocando su despolarización. En tanto que el H3, receptor presináptico, inhibe la acción de la enzima que la sintetiza a partir de un aminoácido, la histidina descarboxilasa (HDC). Como puede verse, la acción inhibitoria del H3 sobre la liberación de la HA, afecta además a otros neurotransmisores. El esquema además revela que, la HA es afín a los receptores ionotrópicos glutamatergicos NMDA. Tomado de (Lin, 2000).

## ANTIISTAMÍNICOS ANTAGONISTAS A LOS RECEPTORES H1 Y SU EFECTO SOBRE EL SUEÑO

Al alterar la actividad del SNC, existe la posibilidad de poder causar modificaciones en el patrón de sueño de los individuos, hecho que se hizo evidente desde la administración de los antihistamínicos dentro de la práctica médica, podemos identificar varios tipos de estos conocidos como los de primera generación o de la misma forma llamados sedantes; en la actualidad encontramos un tipo nuevo de antihistamínico que a dosis terapéuticas no causa los efectos sedantes que provocan los de la primera generación. Los antihistamínicos sedantes y no sedantes tienden a actuar como antagonistas de los receptores H1, esto es posible dado que tienen la capacidad de atravesar la BHE, es necesario decir que al unirse a estos receptores se da la capacidad de provocar efectos sobre el organismo como la de poder alterar la arquitectura del sueño, y en caso de los AHS tener efectos secundarios en el organismo como somnolencia (Borbély, et al., 2000).

En investigaciones se coincide que la etapa más vulnerable dentro del ciclo sueño-vigilia que sufre debido a los efectos de los antihistamínicos, es el **SMOR**, como se ha mencionado antes un **AH1S** provoca una disminución de esta etapa aun en dosis terapéuticas. Por otra parte, hay muy pocas investigaciones sobre los **AHNS**, si es que llegan a afectar el **SNC**, provocando somnolencia y que etapa del sueño-vigilia llega a alterar o modificar en base a ciertas características que un estudio determine en una serie de individuos (Bárbara, et al., 2002).

Fueron precisamente esos efectos secundarios que evidenciaron que la **HA** tiene relevancia en el **SNC**, particularmente en el ciclo sueño-vigilia (Bárbara, et al., 2002).

Una de las primeras investigaciones en este sentido, se efectuó aplicando **HA** a conejos en los que se observó que tienen un importante efecto alertante, incluso se le nombró a la **HA** en ese estudio “la sustancia del alerta” (Monnier, et al, 1967; Friedman y Walker, 1968).

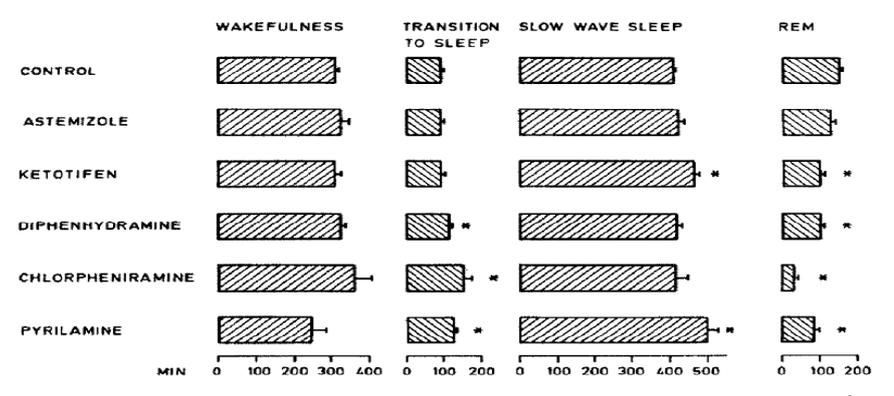
Diferentes evidencias, revelan que el sueño puede ser promovido farmacológicamente cuando se altera la transmisión central histaminérgica (Lin, 2000).

- a. Aplicando antagonistas a los receptores **H1 (AH1)** o agonistas a los **H3**.
- b. Inhibiendo la actividad de la **HDC** y disminuyendo así la síntesis de **HA**.
- c. Causando hiperpolarización del **NTM** con agonistas gabaérgicas

## LOS ANTIHISTAMÍNICOS H1 MODIFICAN EL PATRÓN DE SUEÑO

Desde el descubrimiento de la primera generación de los antihistamínicos, antagonistas a los receptores histaminérgicos **H1 (AH1)**, uno de sus efectos más importantes, además de su potencia terapéutica contra la inflamación, se hizo evidente en los efectos secundarios que producen precisamente con la disminución del **SMOR** como se puede observar en la **Figura 7**).

Estos antihistamínicos que también se les conoce como “antihistamínicos clásicos” o “antihistamínicos sedantes” (**AH1S**), son capaces de afectar al **SNC**, porque pueden atravesar la (**BHE**) y llegar así hasta los receptores **H1** del **SNC**. Tal hecho es responsable de efectos sedantes y la forma en que estos se clasifican: disminuyen el estado de alerta, enlentecen la respuesta psicomotriz y provocan la queja frecuente por parte del paciente de inducirle somnolencia (Sangalli, 1997, Slater, 1999).



**Figura 7**

Se muestra como el Astemizole como **AH1NS** no tiene un resultado significativo en la reducción del sueño **MOR** en comparación de todos los demás **AH1S** que reduce en gran cantidad esta etapa así evitando poder tener una recuperación total física en la **BHE** (Wauquier, et al., 1981).

Clasificados clínicamente de acuerdo a la capacidad depresora del **SNC** en:

- A)** Antihistamínicos Clásicos o de Primera Generación
- B)** Antihistamínicos No Sedantes o de Segunda Generación

Mecanismo de acción: tanto los antihistamínicos **H1**, como los antihistamínicos **H2** actúan como antagonistas competitivos de los receptores de la histamina llamados **H1** (ubicados de manera abundante en músculo liso de bronquios e intestino). La estimulación de estos receptores causa respuestas de alergia. La dilatación de los vasos sanguíneos periféricos se debe a efectos de la histamina en los receptores tanto **H1**, como **H2**. Los receptores de la histamina tipo **H2** se localizan a nivel del estómago (mucosa), son los responsables de estimular las secreciones de ácido clorhídrico (Church y Church, 2013).

## ANTIISTAMÍNICOS CLÁSICOS O DE PRIMERA GENERACIÓN

Generalmente, se conoce como "antihistamínicos" solamente a los antagonistas de los receptores **H1**, especialmente aquellos utilizados en el tratamiento de las rinitis y dermatitis alérgica. Todos los antihistamínicos se unen a los receptores de la histamina sin estimularlos, mediante un mecanismo conocido como "antagonismo competitivo", por lo tanto su efecto terapéutico es más efectivo cuando ha sido administrado en forma profiláctica; puesto que impiden, pero no revierten las reacciones iniciadas por la histamina. Entre estos tenemos: Azelastina, Bromfeniramina, Ciproheptadina, Clorfeniramina, Difenhidramina, Dimenhidrinato, Dimetindeno, Doxilamina, Fenoxifenadina, Isotipendilo, Prometazina (Church y Church, 2013).

## CLORFENIRAMINA: PRIMERA GENERACIÓN DE ANTIISTAMÍNICOS

La Clorfeniramina y su análogo, la dexclorfeniramina, que es, prácticamente, el único antihistamínico utilizado por vía parenteral (intramuscular o intravenosa) (Figura 8).



**Figura 8**

Tomada de la página web del laboratorio LICOL 16-octubre-2014 <http://www.laboratorioslicol.com>

## ANTIISTAMÍNICOS NO SEDANTES O DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los antihistamínicos de segunda generación muestran un perfil de seguridad mejor que sus antecesores de primera generación, pues ofrecen al paciente buen estado de alerta y concentración en sus tareas cotidianas. Actúan mediante un antagonismo competitivo reversible de los receptores **H1**. A este grupo de antagonistas **H1** más modernos, pertenecen Terfenadina, Astemizol, Loratadina, Cetirizina, Ebastatina y Epinastina (Shamsi, et al, 2010, Church y Church, 2013).

## CETIRIZINA: DE LA PRIMERA A SEGUNDA GENERACIÓN DE ANTIHISTAMÍNICOS

La administración de antihistamínicos de segunda generación dentro de su ventana de dosificación terapéutica tiene una capacidad muy reducida para lograr afectar el sistema nervioso central (**SNC**) y provocar efectos secundarios, que se asocian comúnmente con el uso de los antihistamínicos de primera generación. Sin embargo, existe evidencia que apoya la idea de que ocurran efectos secundarios en el **SNC** cuando estas dosis son superadas. Estos efectos secundarios de comportamiento son de particular importancia ya que el deterioro de la función psicomotora afecta a la calidad de vida del paciente y expone al paciente y al público a arriesgarse a accidentes. Además, sedación diurna excesiva es contraproducente terapéuticamente y en consecuencia a la eficacia clínica de estos antihistamínicos. La **CTZ** es un antihistamínico de acción rápida, aprobada para el alivio de síntomas existentes en ciertas temporadas, como la rinitis alérgica, y la urticaria idiopática crónica (**Figura 9**).

La **CTZ** se absorbe rápidamente con el pico de plasma en concentraciones que ocurren dentro de 1-5 horas después de la administración oral. Los resultados de estudios controlados han demostrado claramente que la **CTZ** en dosis de hasta 10mg/día está libre de efectos negativos sobre el rendimiento cognitivo y psicomotor (Church y Church, 2013).

<



**Figura 9**

Tomada de la página web del laboratorio ELEA 16-OCT-2014. <http://www.elea.com>

Todos los antihistamínicos de segunda generación son de administración oral, no contándose por el momento con presentaciones parenterales. Son más lipofóbicos, presentan cadenas laterales cargadas y se encuentran unidos a las proteínas plasmáticas, hechos que les impiden atravesar la **BHE**. También muestran una mayor afinidad por los receptores **H1** periféricos que los centrales. Se usan en la prevención y alivio de los estornudos, prurito y rinorrea en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, así como en el tratamiento del prurito en pacientes con urticaria (Church y Church, 2013).

## EFECTOS ADVERSOS

Todos los antihistamínicos de primera generación producen sueño, en alrededor del 25% de los pacientes, en dosis terapéuticas. Se observa también un retardo del tiempo de reacción, confusión, descoordinación motora y una disminución en la capacidad de conducir vehículos. En el adulto se suele observar estados de ansiedad, angustia y depresión. Sin embargo, en algunos pacientes generan inquietud, hiperactividad e insomnio.

Los niños son muy sensibles a su acción tóxica y pese a metabolizarlos más rápidamente que el adulto, fácilmente pueden presentar alucinaciones, convulsiones y coma. Todos estos efectos sobre el **SNC** dependen de su unión a receptores **H1** localizados en el cerebro y para lo cual no existe antídoto conocido. Son liposolubles, por lo tanto atraviesan la barrera hemato-encefálica. La **CLF** es la única que cuenta con una presentación inyectable, muy útil en procesos agudos graves (shock anafiláctico) que requiere de administración parenteral.

Algunos de estos, tienen acción a otro nivel, en mecanismos de acción, en órganos y por ello tienen también distintas indicaciones ([Lin, 2000](#)).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, existe una creciente preocupación en cuanto a la importante función del sueño en los seres vivos así como condiciones que pueden alterarlo y qué consecuencias tiene el exceso o déficit de sueño, lo que puede ser causado por alguna condición experimental, farmacológica o clínica. El sueño puede ser alterado cuando al individuo se le somete a la privación, parcial o total, o bien cuando se restringe el periodo de dormir, de forma crónica o aguda. Uno de los efectos que se observan cuando se le permite dormir es una respuesta compensatoria que se conoce como rebote de sueño, es decir el individuo tiene la capacidad de entrar más fácil a la etapa conocida particularmente como **SMOR**. Privar o restringir al sueño tiene consecuencias fisiopatológicas que van desde muy ligeras y reversibles, hasta graves y letales como la alteración de la **BHE**, crecimiento anormal de órganos internos, afectación en la memoria y rebote de **SMOR** ([Copinschi, 2005](#); [Machado, 2013](#)).

La vida de los estudiantes universitarios, es común el abuso en cuanto a la restricción de sueño, tanto voluntaria por razones recreativas, u obligados por el cumplimiento de tareas, estudio o preparación de exámenes ([Banks y Diges, 2007](#)). Se ha demostrado que cuando se restringe de sueño, durante un periodo de diez días, por el método de la plataforma múltiple, a ratas de la cepa wistar con oportunidad de dormir 4h y mantenerlas despiertas por 20h, hay una vulnerabilidad en la estructura de la **BHE**, la cual experimentalmente se ha demostrado al

finalizar el décimo día con una administración intracardiaca con un colorante llamado azul de Evans, que atraviesa todo el sistema circulatorio de la rata coloreando todo órgano y extremidad, así como la masa cerebral. Sin la restricción de sueño no es capaz de atravesar la BHE y en consecuencia no es capaz de colorearla (Gómez-González, et al., 2013).

Investigadores se han inclinado por una proteína, capaz de negar el paso, o bien ayudar a ciertos sustratos para poder atravesar la BHE, conocida como la glicoproteína-p (Pgp). Esta proteína transporta y expulsa sustratos, los cuales amenazan con atravesar el SNC, tiene la capacidad de formar una barrera funcional para poder proteger al cerebro, limitando el acceso de sustancias externas (Aller, 2009).

Uno de los problemas de la **Pgp** es que es incapaz de distinguir entre fármacos terapéuticos y neurotóxicos, por lo que en bastantes ocasiones, obstaculiza el tratamiento de algunas enfermedades, incluyendo el cáncer cerebral (Aller, 2009).

En las pasadas décadas se han propuesto muchas sustancias endógenas (hormonas, neurotransmisores, citosinas, entre otras más) que pueden inducir o inhibir al sueño, interactuando con el sistema nervioso, o con sus receptores específicos, que en consecuencia afecta a los mecanismos fisiológicos involucrados en los procesos antes descritos. Su estudio ha permitido entender cómo se regula el sueño (Borbély, 2000; Jouvet, 1962). Uno de los neurotransmisores involucrados en la expresión fisiológica de la vigilia, es la histamina (**HA**), secretada exclusivamente por el núcleo hipotalámico tubero-mamilar, que tiene proyecciones axónicas a prácticamente todo el sistema nervioso. La HA tiene tres receptores en el **SNC**: **H1**, **H2** y **H3**, los dos primeros son excitatorios (Panula y Nuutinen, 2013).

Por otra parte, se han descubierto una amplia cantidad de xenobióticos, los fármacos que son capaces de modificar al sueño ya sea induciéndolo (los hipnóticos), fragmentándolo o disminuyéndolo (alertante), en virtud de la afinidad que tienen con los receptores de las sustancias endógenas relacionadas, también por interactuar indirectamente con algunas de las vías relacionadas con los mecanismos reguladores del sueño (Brunton, et al., 2012).

De particular interés resultan los medicamentos antigripales, los cuales identificamos como antihistamínicos. Adquiridos por los pacientes sin receta médica, son productos de libre venta, utilizados para aliviar los síntomas característicos (lagrimeo, escurrimiento nasal, dolor de garganta) de igual motivo son de gran utilidad para combatir reacciones alérgicas (Brunton, et al., 2012). Los antihistamínicos son antagonistas a los receptores histaminérgicos **H1** (**AH1**). La primera generación de **AH1** sintetizados, son conocidos como antihistamínicos sedantes

(**AH1S**), debido a que tienen el poder de atravesar la **BHE** y llegar así hasta los receptores **H1** del sistema nervioso central (**SNC**), causando alteraciones en la capacidad psicomotora del individuo. Los **AH1** más recientemente producidos tienen una menor capacidad de atravesar a la **BHE** y en consecuencia menos posibilidades de afectar al **SNC**, por lo menos a dosis terapéuticas, por tal motivo se les ha identificado como antihistamínicos no sedantes (**AH1NS**) o de segunda generación ([Church y Church, 2013](#)).

Uno de los efectos sobre el **SNC** que producen los **AH1S** es la disminución de **SMOR**, hecho que se ha encontrado en diversas especies. En ciertos experimentos en los que se ha utilizado perros, gatos y ratas tienen una tendencia a disminuir el **SMOR** cuando a estos se les priva completamente de sueño durante un periodo de 24 horas y se les administra un **AH1S**, y posteriormente se da oportunidad de dormir, se esperaría una inmediata recuperación de **SMOR**, debido a que siempre hay un existente rebote de sueño, el cual consiste en someter al individuo a cierta inhibición de sueño, posteriormente se da la oportunidad de dormir, para poder así calcular el % de **SNMOR** y **SMOR**, sin restricción de sueño normalmente al medir las etapas del sueño, se puede observar una mayor cantidad de tiempo de **SNMOR** antes de pasar al **SMOR**, sin embargo al haber una privación total de éste, al medir las etapas se puede observar una cantidad mucho menor dentro de la etapa **SNMOR** para entrar a **SMOR** más rápido y ser más duradera esto se conoce como rebote de sueño, esto es realizado mediante un polisomnógrafo con el cual puede medirse la cantidad en porcentaje que un individuo pasa en cada uno de sus periodos de tiempo en **SNMOR**, **SMOR** y **V**, pero al contrario hay una disminución significativa a lo que esperaría con respecto al rebote de sueño ([Thakkar, 2011](#)).

Cuando se somete a restricción de sueño, uno de los efectos importantes es la vulnerabilidad de la **BHE**. Los **AH1** se catalogan en función de su capacidad de atravesar a la **BHE** aquellos que lo hacen fácilmente se les conoce como **AH1S** en tanto que los que a dosis terapéuticas no la cruzan son conocidos como **AH1NS**. Cuando un **AH1S** cruza la **BHE** disminuye el **SMOR**, de manera que si se somete a las ratas a una condición de restricción de sueño la cual produce un incremento de **SMOR**, y por otra causa que la **BHE** se vulnere, y se aplica un **AH1NS**, es posible que el antihistamínico no sedante cause la disminución del **SMOR** efecto que producen los **AH1S** ([Thakkar, 2011](#)).

## LA PREGUNTA EXPERIMENTAL

¿Si se vulnera la **BHE** por que se somete al individuo a **RS**, un **AH1NS** podría cruzar y tener un efecto sobre el patrón del sueño?

## HIPÓTESIS

Al someter a ratas macho de la cepa Wistar a **RS**, por el método de plataforma múltiple, durante diez días (20h Vigilia/4h Sueño), vulnerará a la **BHE**, de manera que cuando se administre una dosis terapéutica de Cetirizina (**AH1NS**), afectara el patrón de sueño, disminuyendo principalmente el **SMOR**, de la misma manera que lo hace la Clorfeniramina (**AH1S**).

## OBJETIVO

Someter ratas macho a una **RS** por el método de la plataforma múltiple, afín de que la **BHE** aumente su permeabilidad y aplicar un Antihistamínico sedante y uno no sedante de manera que la atraviesen y tengan un efecto sobre el patrón del sueño.

## OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Caracterizar al método de la plataforma múltiple para saber el periodo en el cual se logra vulnerar a la **BHE**, utilizando el colorante azul de Evans en animales perfundidos.
- 2) Someter a **RSMOR** durante diez días en un esquema de 20 horas Vigilia por 4 horas de sueño (20/4h), por el método de la plataforma múltiple.
- 3) Seleccionar 3 grupos de manera que a cada uno de ellos se les administre por vía intraperitoneal ya sea **SS**, **CLF** o **CTZ**, con una dosis de 20 mg/kg, y en promedio un volumen de 0.8 mL. 20 minutos después se realiza un estudio polisomnográfico (**PSG**) por ocho horas.
- 4) Seleccionar otros 3 grupos, se les somete a **RSMOR** y posteriormente se les aplica por vía **ip**. Con la dosis que se mencionó en el inciso anterior. Posteriormente se realiza un estudio polisomnográfico por 8h.
- 5) Evaluar los estudios **PSG**, a fin de conocer qué ocurrió al patrón de sueño, y además determinar cuál etapa de sueño fue la más afectada en cada caso.
- 6) Aplicar el análisis estadístico para valorar los resultados.

## MATERIALES Y METODOS

- Animales (ratas de la cepa Wistar machos peso aproximado de 300g-400g)
- Implantes quirúrgicos para el análisis convencional de sueño (electrodos)
- Anestesia (ketamina (3.75 mg/100g), xilazina (0.19 mg/100g) y acepromacina (0.038 mg/100g) (Vázquez-Palacios, et al., 2004).
- Tornillos de acero inoxidable (electrodos)
- Cables de acero inoxidable aislados
- Instrumentaría quirúrgica (Instrumental de disección)
- Acrílico para uso dental, en polvo y disolvente líquido de secado rápido, para fijar el dispositivo en la superficie del cráneo del animal.
- Antihistamínicos (Clorfeniramina-Elea), (Cetirizina-Licol)
- Cámara de plataforma múltiple
- Polisomnografo (CADWELL Modelo Easy 2).
- Jaulas individuales para ratas
- Modelo estadístico (Kruskal-Wallis, tanto en la ANOVA como en la *post-hoc* de Newman-Keuls).

## ANIMALES

Se utilizaron ratas Wistar machos de 300 a 400g de peso corporal (Figura 10). Los animales fueron proporcionados por el bioterio de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa. La habitación donde fueron confinados los animales, se mantuvo con ciclos de luz-oscuridad de 12h X 12h (encendió a las 10:00 horas) y temperatura ambiente de 23°C aproximadamente. Tuvieron libre acceso al agua y alimento (Purina Chow para rata). Se utilizaron cinco ratas macho por cada uno de los 6 grupos (SS, CTZ, CFL, RS+SS, RS+CTZ y RS+CFL) para un apropiado análisis estadístico.



**Figura 10**

*Ratas macho de la cepa Wistar utilizadas en el experimento.*

## MÉTODO QUIRÚRGICO PARA IMPLANTE SUPRACRANEAL DE DISPOSITIVO

La técnica quirúrgica seguida, se basa en la propuesta por el grupo de investigación de Velázquez-Moctezuma (Vázquez-Palacios, et al., 2004). Bajo anestesia general con un coctel anestésico elaborado con: ketamina (3.75 mg/100g), xilazina (0.19 mg/100g) y acepromacina (0.038 mg/100g) aplicado por vía intraperitoneal (ip), se fijaron en el cráneo cinco tornillos de acero inoxidable (electrodos) conectados a 5 cables aislados, de la siguiente manera: cuatro de ellos entre bregma y lambda, bilateralmente a la sutura medio-sagital y el quinto en el hueso frontal. Para el registro electromiográfico (**EMG**), se utilizaron cuatro alambres flexibles y aislados de acero inoxidable firmemente fijados a los músculos de la nuca. Los cables tanto los de los tornillos como los de los músculos, fueron conectados a un dispositivo que permite mantener la separación de los electrodos y hacer la conexión entre los electrodos con el dispositivo que se unirá al polígrafo que registrará los trazos del **EEG** y el **EMG** (Figura 11). Finalmente el dispositivo se fijó al cráneo por medio de cemento acrílico para uso dental. La inclusión y análisis del **EEG** y el **EMG**, conforman el estudio polisomnográfico (**PSG**).



**Figura 11**

*En estas fotografías tomadas de animales de experimentación, se advierte el dispositivo implantado en el cráneo de la rata, que soporta los cables de los electrodos para el **EEG** y el **EMG**. El conector es finalmente fijado con cemento dental. Después del periodo postoperatorio (una semana) y del de habituación (24 horas antes de la prueba), este dispositivo se conecta al polígrafo a fin de registrar el **PSG** del estudio de sueño. **Fotografías tomadas en el Área de Neurociencias de la UAMI***

A los 7 días de la implantación de los electrodos y 48h antes de la prueba, el dispositivo implantado se conecta a un cable que simula las condiciones en que se realizarán los estudios **PSG** a fin de que el animal se habitúe a la prueba (Vázquez-Palacios, et al., 2004).

## TRATAMIENTOS

Se utilizaron dos grupos (2 y 5) animales a los que se les administro **CLF** y otros dos grupos (3 y 6) con **CTZ**. Ambos aplicados en dosis de: 20 mg/kg/vía intraperitoneal respectivamente, que corresponden a las dosis usualmente que se utiliza en rata, para este tipo de estudios.

El grupo control (1 y 4) lo conforman animales intactos que fueron inyectados con vehículo (0.2 mL de **SS**).

La administración vía/ip se realizó 30 minutos antes de iniciar el registro **PSG**.

## REGISTROS PSG

La duración del registro **PSG** fue de 8 horas, para cada uno de los grupos formados, en el cual se llevaron a cabo al inicio de cada periodo de luz-oscuridad (**Figura 12**) para observar y medir cada una de las ondas relacionadas con el **SMOR**, **SNMOR** y la **V** para tener el registro de cada rata individualmente respectivamente en su grupo de estudio (Takeuchi, 1970).

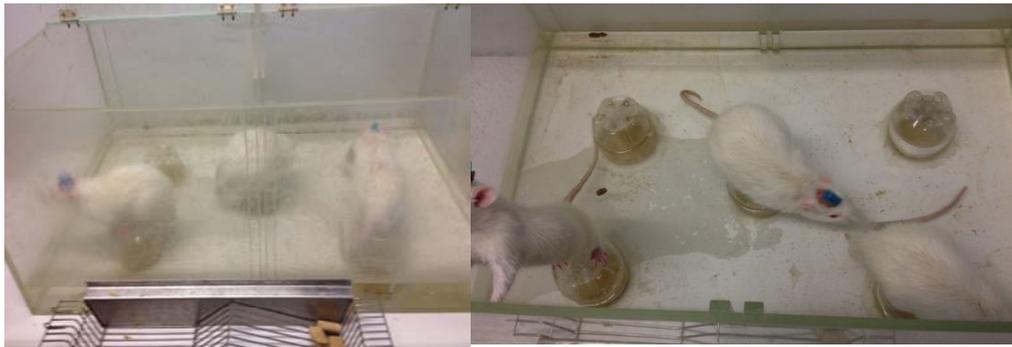


**Figura 12**

*Una vez que concluye el periodo post-operatorio de recuperación, se le coloca al animal el cable conector de habituación, durante las 24h previas al estudio **PSG**. Durante el registro, el dispositivo implantado al cráneo del animal, es parte de la interfase que une a la rata con el polígrafo. **Fotografías tomadas en el Área de Neurociencias de la UAMI***

## MÉTODO DE LA PLATAFORMA MÚLTIPLE

La **RSMOR** se logra cuando se coloca a los animales de experimentación en el recipiente que tiene el sistema de plataforma múltiple sumergidas en agua. Cuando ocurre la hipotonía muscular producida por el **SMOR**, el animal cae al agua, lo despierta y regresará a su plataforma. En la cámara de restricción o cámara de plataforma múltiple, se colocan menos animales que el total de plataformas a fin de que tengan libre movilidad, permite disminuir en la prueba, el estrés inherente a la inmovilidad y el aislamiento. El método de la plataforma múltiple (**Figura 13**) que se utilizó, para someter a los animales a **RS**, se hizo conforme a lo que propone el grupo de (Suchecki, 2000; Gómez-González, et al., 2013).



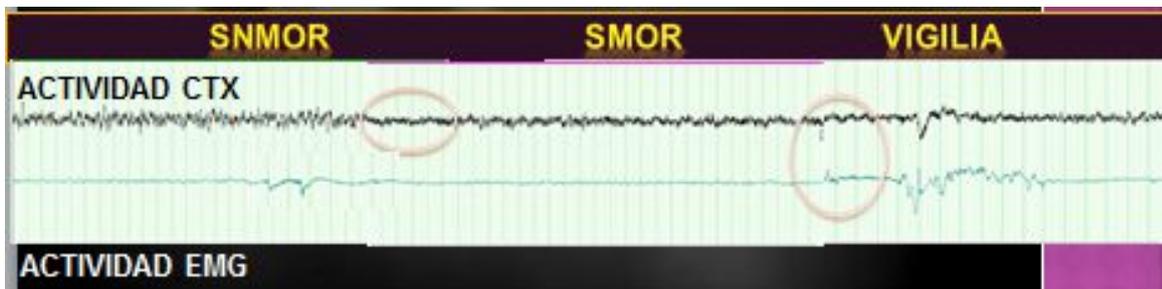
**Figura 13**

*Puede observarse el sistema de restricción de sueño por el método de plataforma múltiple.*

## PROCESO EXPERIMENTAL.

Se Caracterizó por el método de la plataforma múltiple un grupo de ratas, para así poder determinar cuál era la etapa en que la **BHE** se encontraba más vulnerable, con una perfusión intracardiaca del azul de Evans. Al término del décimo día se observó que tal vulnerabilidad era total y permitía el libre y total paso del colorante.

Posteriormente a ratas macho adultas de la cepa Wistar, les fueron implantadas un dispositivo para un estudio convencional de sueño. Después de dos semanas de recuperación postoperatoria, se les realizo un estudio **PSG** de 8h (**Figura 13.1**), a partir del inicio de la etapa luminosa, (ciclo: 12h luz/12h oscuridad). Se formaron tres grupos: **SS** (n=5), **CLF** (n=5) y **CTZ** (n=5).



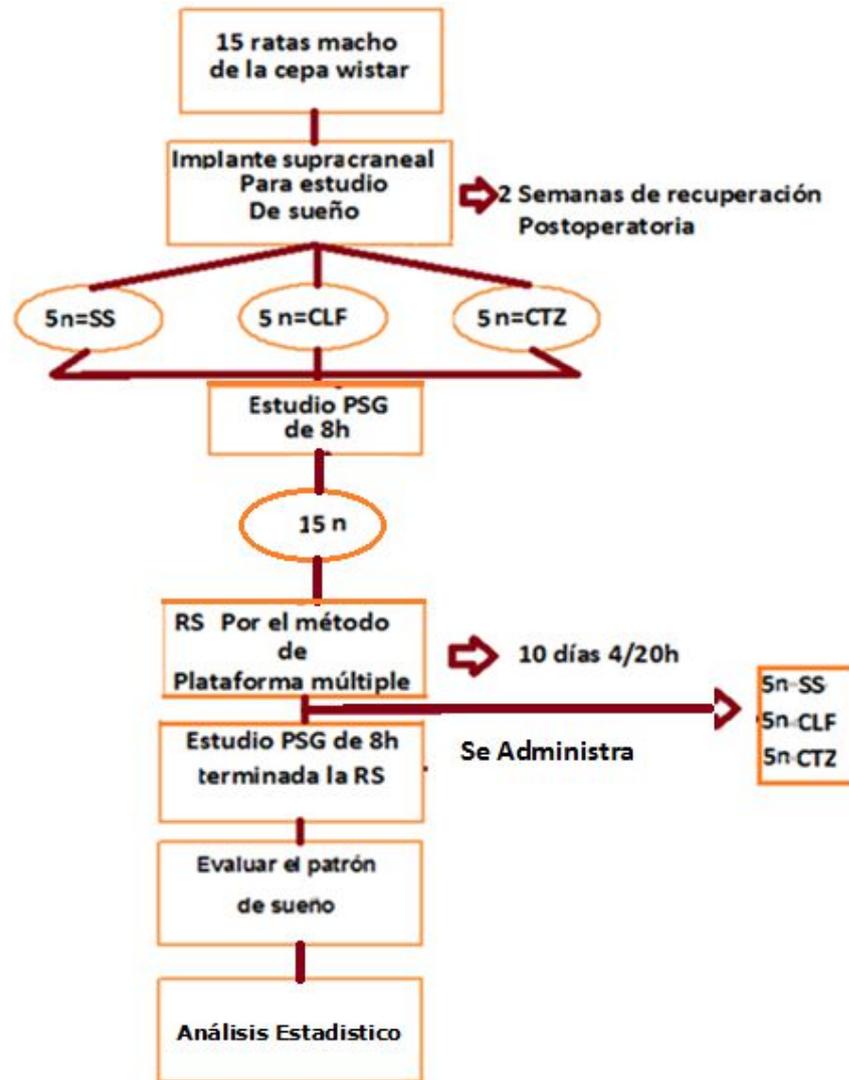
**Figura 13.1**

*Figura 13.1. Se puede observar un ejemplo sobre cómo realizar una evaluación de las etapas del sueño separando la V. La línea negra indica la actividad de la corteza cerebral mientras que la línea azul la actividad electromiográfica.*

Dos semanas después, se sometió a los animales a restricción de sueño, por diez días (4h sueño/ 20h vigilia), utilizando el método de la plataforma múltiple (**Figura 13**). Concluido este periodo, se somete a un último estudio **PSG**, de manera que conformaron los grupos: **RS+SS** (n=5), **RS+CLF** (n = 5) o **RS+CTZ** (n = 5).

El procedimiento se describe sucintamente en el siguiente diagrama de flujo:

(DIAGRAMA 1).



**Diagrama 1**

*En este diagrama se muestra el efecto de los AH1 sobre el patrón de sueño, y todo el procedimiento experimental llevado a cabo durante todo el proceso.*

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se expresan (Figura 15-20) como la Mediana  $\pm$  rango intercuartil (RIQ), del por ciento del tiempo total de registro. Fueron analizados por sendas pruebas, una de Kruskal-Wallis para determinar el análisis de varianza (ANOVA) de todos los grupos, y una prueba *post-hoc* de Newman Keuls, para describir el análisis de todos los grupos experimentales por la gráfica de barra y bigotes a fin comparar cada uno de los grupos experimentales con el control. Las diferencias al valor registrado fue debido a que había un  $p < 0.05$ , en ese caso, se consideraron estadísticamente significativas.

El diagrama está representado por un rectángulo, por abajo y arriba del cual, se trazan unas líneas verticales (los bigotes), limitados por líneas horizontales. Del rectángulo, sus lados menores, corresponden, a los cuartiles (Q): primero (el lado inferior, Q1), tercero (el lado superior, Q3) y a la mediana o segundo (la línea dentro del rectángulo, Q2) (Figura 14). Para determinar los bigotes, se considera al rango intercuartil (RIQ), multiplicado por 1.5. De manera que se establece que:

$$\text{RIQ} = 3\text{er Q} - 1\text{er Q}$$

Y el cálculo de la dimensión de las líneas (bigotes)

$$\text{Q2} \pm \text{RIQ} (1.5)$$

Que corresponden a las líneas superior e inferior, respectivamente.

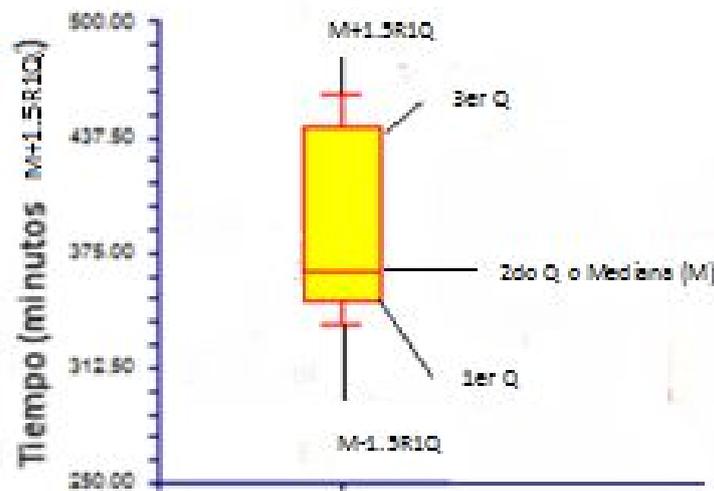


Figura 14

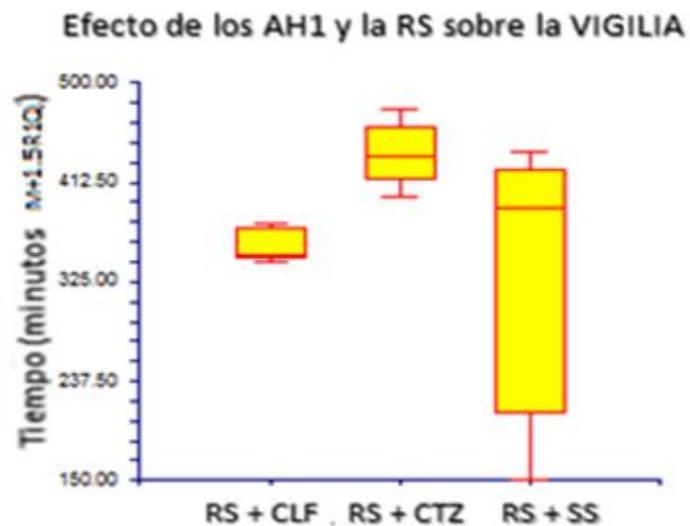
Gráfica utilizada como método del análisis estadístico, conocida como gráfico de barra y bigote.

## RESULTADOS



**Figura 15**

En la figura 15. Puede observarse, el efecto sobre el tiempo de V, en individuos a los que se les administró AH1. Si bien no presentan diferencias significativas, si podemos observar que los sujetos con SS muestran la siguiente tendencia: se deduce que el tiempo del grupo control con la CTZ, son parecido; En cambio con la CLF permanecen más tiempo despiertos. Debido que el tiempo total de registro esta compuesto por la etapa de vigilia y sueño, deducimos de la misma forma que los del grupo de CLF tendieron a dormir menos.



**Figura 16**

En esta figura 16. Se evaluaron los tiempos promedios de V son muy parecidos en los tres grupos. Y no fue modificada por la RS.

Efecto de los AH1 sobre el SNMOR

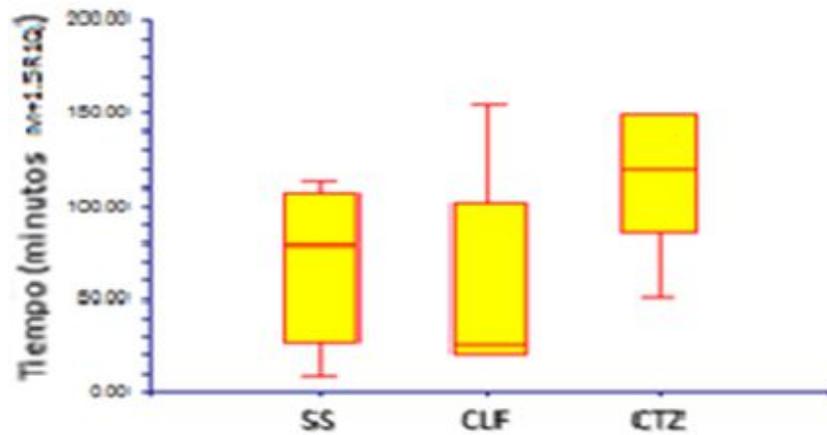


Figura 17

En la figura 17. Se determino que el grupo de CTZ tiene un SNMOR muy parecido al de SS. En cambio los de CLF tendieron a disminuirlo aunque no hubo diferencia significativa.

Efecto de los AH1 y la RS sobre el SNMOR

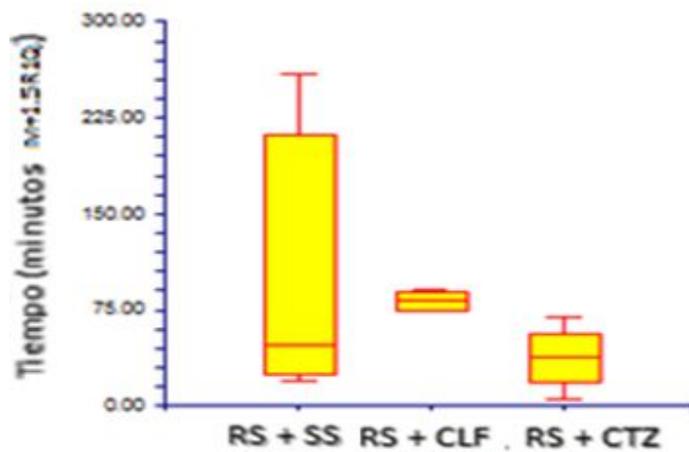
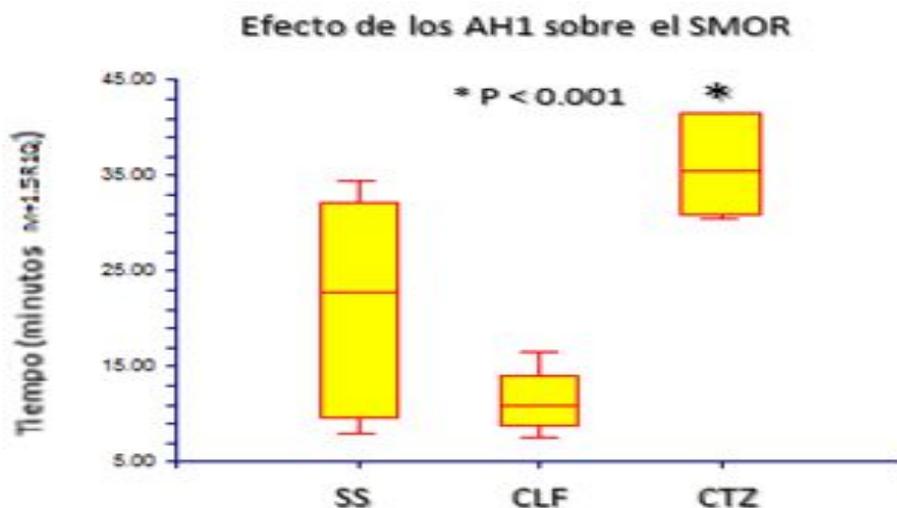


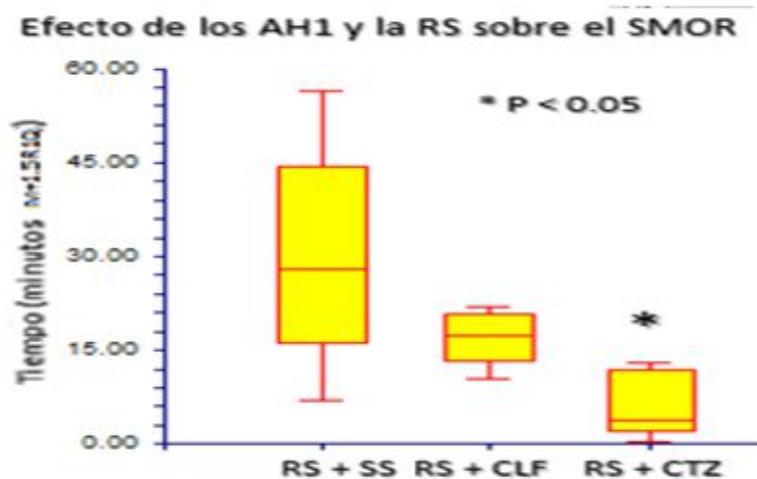
Figura 18

En la figura 18. Puede observarse la cantidad de SNMOR en individuos que sufrieron de RS y posteriormente se les administró un AH1. Al evaluar las poblaciones de cada grupo analizado, se determinó que todos tienen un comportamiento parecido, al no haber diferencia significativa, se advierte que la restricción y la administración de los antihistamínicos no afecta esta etapa.



**Figura 19**

En esta figura 19. Se advierte que el SMOR aumentó significativamente en el grupo de CTZ. En cambio con el grupo de CLF hubo la tendencia a disminuir, aunque no significativamente con respecto a el control de SS.



**Figura 20**

En la figura 20. La RS vulneró la BHE y permitió que la CTZ (AH1NS) la atravesará, causando una disminución de SMOR como se esperaría de un AH1S. La CLF tendió a disminuir aunque no significativamente como se esperaría.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La caracterización que se realizó previo a la administración del **AH1**, en la que se restringieron de sueño, y posteriormente se perfundieron animales (10 ratas control y 10 ratas restringidas de sueño) con el colorante azul de Evans, permitió verificar que efectivamente la **BHE** fue vulnerada, conforme lo propone el grupo de Gómez-González (**Figura 4**) (Gómez-González, et al., 2013).

La alteración de la **V**, puede afectar en el patrón de sueño (Borbély, 2000). En casos cuando es alterada por estrés, inmovilización, privación o restricción de sueño, se observa un incremento de **SMOR** (Rampin, 1991). En el actual experimento se evaluó el efecto de un **AH1NS (CTZ)** y un **AH1S (CLF)** administrado en animales sometidos a **RS**, por el método de la plataforma múltiple, no se observó tal rebote de sueño, probablemente debido a que los investigadores en sus estudios trabajaron sin vulnerar la **BHE** (Wauquier, et al., 1981).

La mayoría de los investigadores en experimentos con ratas, perros y gatos, concluyeron que la **CLF** tiende a disminuir de manera significativa al **SMOR** sin **RS** (Wauquier, et al., 1981, Cote, 1993, Eaton, 1995, Itowi, 1990).

En los resultados obtenidos, se presentó la tendencia a disminuir el **SMOR** (**Figura 19**) en el grupo de **CLF** (**grupo 2**), aunque no de forma significativa, la diferencia pudo haber sido a que ellos no utilizaron la **RS**, ya que privaron de sueño (Wauquier, et al., 1981), o simplemente aplicaban el fármaco, y no sometieron a una condición de vulnerabilidad a la **BHE** (Gómez-González, et al., 2013), que pudo ser el factor para que la disminución del **SMOR** no fuera como el esperado. Probablemente si se aumenta el número de individuos puede que este resultado se acentuará y lograra observarse las diferencias significativas.

Los resultados (**grupo 3 y 6**) de **CTZ** (20mg/kg) no indujeron cambios significativos en la **V** (**Figuras 15 y 16**) ni en la etapa de **SNMOR** (**Figuras 17 y 18**). Estos resultados, ayudan apoyando el concepto de que los **AH1NS**, tienen efectos menores sobre el **SNC** al no existir diferencias significativas en lo antes mencionado (Sangalli, 1997, Slater, 1999, Golightly, 2005, Ishiguro, 2004, Fujisaki, 2002).

Muchos estudios, concluyen que los **AH1NS**, por su menor capacidad para atravesar la **BHE**, tienen menor posibilidad de afectar al **SNC** (Sangalli, 1997, Slater, 1999, Golightly, 2005, Ishiguro, 2004, Fujisaki, 2002) y el efecto que pueden provocar es fundamentalmente dependiente de la dosis (Fink, 1979, Mattila, 1999, Shigemoto, 2004) y de la especie del animal de experimentación (Depoortere, 1995, Marzanatti, 1989, McLeod, 1998, Dridi, 2005).

Otro resultado inesperado que se obtuvo dentro de la modificación del patrón dentro del ciclo sueño-vigilia, fue el **SMOR (Figura 19)**, específicamente con el grupo de **CTZ (grupo 3)**, que fue mayor que el grupo control de **SS (grupo 1)** sin **RS**. Al ser un **AH1NS** se esperaría que no tuviese alteración, ya que no tiene la capacidad de cruzar la **BHE** en dosis terapéuticas y así mismo tener efectos sobre esta etapa como la **CLF (grupo 2)** al ser un resultado inesperado se recomienda aumentar el número de individuos de experimentación observando si existe la misma tendencia en caso contrario revisar el registro de sueño buscando si hubo un error analítico (Wauquier, et al., 1981).

Cuando se restringió de sueño a los distintos grupos de ratas, se encontró que la **CTZ (grupo 6)**, que en condiciones normales, no tiene la capacidad de cruzar la **BHE**, la atravesó y afectó el patrón de sueño significativamente, disminuyendo la cantidad de **SMOR (Figura 20)** en comparación con el control de **SS (grupo 4)**. Comúnmente se esperaría que afectara la **CLF (grupo 5)** como en la (figura 19) sin **RS** (Wauquier, et al., 1981).

La **RS** al ser capaz de vulnerar a la **BHE**, permitiendo el paso de la **CTZ (grupo 6)**, a dosis terapéutica, provocó así la disminución del **SMOR (Figura 20)**, demostrando que el **SNC** es alterado en conjunto con el estrés provocado al individuo por el método de la plataforma múltiple (Suchecki, 2000).

Estos resultados involucrados con la disminución del **SMOR (Figura 20)** directamente con la **RS**, causada por la **CTZ (grupo 6)**, puede deberse a que en la **BHE**, radica en los capilares cerebrales un factor limitante en el tratamiento de muchos trastornos del sistema nervioso central, la glicoproteína-p (**PgP**) (Aller, 2009). Esta tiene ciertas funcionalidades, una de ellas es transportar y ayudar a expulsar sustratos, los cuales amenacen con cruzar la **BHE**, forma una barrera funcional en la que protege al cerebro limitando el acceso de sustancias químicas externas.

El problema es que la (**Pgp**) no distingue bien entre fármacos terapéuticos y neurotóxicos, por lo que a menudo puede ser un obstáculo para el tratamiento de algunas enfermedades, incluyendo el cáncer cerebral, en el caso del experimento realizado, puede que ayude en el transporte del **AH1NS**, cuando la **BHE** es vulnerable no le sea posible la expulsión de este y ocasionar síntomas no esperados o conocidos mejor como efectos secundarios (Aller, 2009).

El aumento de los niveles de la **Pgp** en la **BHE** se ha sugerido como una probable causa de la resistencia a los fármacos. Ya que numerosos sustratos compiten por el transporte de esta y modifican sus niveles de expresión, en el experimento realizado al ser vulnerado el **SNC** es probable que no sólo un **AH1NS** que no debería de cruzar, atravesase sino que muchas sustancias tendrán la libertad de pasar, provocar efectos no deseados y no correrán el riesgo de ser expulsadas por la **Pgp** (Aller, 2009).

Este trabajo, pretende acercarse a la condición de **RS** a la que comúnmente se someten los humanos. Es muy frecuente que los individuos lo realicen voluntariamente, como los son estudiantes en período previo a exámenes, en personas que laboran bajo mucho estrés, así como en actividades recreativas, al tener síntomas gripales con la intención de continuar en sus labores o tareas sin pausas, son orillados a administrarse medicamentos conocidos como antigripales, teniendo la confianza que no tendrán efectos secundarios, como lo es la somnolencia entre otros que causan los **AH1S** (Wauquier, et al., 1981), al vulnerar la **BHE** se corre el riesgo que estos medicamentos crucen, entonces se tiene el riesgo que afecten el **SNC** (Gómez-González, et al., 2013) y afecten el patrón de sueño disminuyendo el **SMOR** (Figura 20).

Por lo cual en este estudio se cree que la **BHE**, una vez que es vulnerada (Figura 20), puede tener afectación o de cierta manera beneficia a la glicoproteína-p para permitir el paso de muchas sustancias que pueda transportar como **AH1NS** y que normalmente la membrana no permitiría su paso y alterar el **SNC** (Aller, 2009).

## CONCLUSIONES

1) La **BHE** en los sujetos de experimentación es vulnerada al mantenerla bajo **RS** durante diez días 20/4h. 2) La **RS** al vulnerar la **BHE** no permite el rebote de **SMOR**. 3) La **CLF** no afecta las etapas de sueño de manera significativa, sin embargo muestra tendencias esperadas de un **AH1S** en la etapa de **SMOR** al disminuirlo. 4) El grupo de **CTZ** no logro afectar el estado de **V** ni la etapa de **SNMOR** como se esperaría de un **AH1NS**, al no tener la capacidad de atravesar la **BHE** y causar efectos secundarios. 5) El grupo de **CTZ** afecta el patrón de sueño significativamente sin **RS** al aumentar el **SMOR** y disminuirlo bajo restricción es decir fue capaz de alterar el **SNC**. 6) Probablemente a la acción de la **Pgp** y la **BHE** vulnerada la **CTZ** tuvo más repercusión sobre el **SNC**, permitiendo que esta atravesara sin problemas la **BHE**.

## BIBLIOGRAFÍA

- Adrien J, Dugovic C, Martin P. Sleep–wakefulness patterns in the helpless rat. *Physiol Behav.* 1991; 257-62.
- Altman JL, Whitehead WE, Rechtschaffen A. Effects of five hours of restraint stress on subsequent sleep in the rat. *Psychon Sci.* 1972; 152–154.
- Aller, SG. Estructura de P-glicoproteína revela una base molecular para la unión fármaco-poli específico. *Ciencia.* 2009; 1718-1722.
- Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature.* 1983; 302: 1–5.
- Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol.* 1966; 27: 427-439.
- Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med.* 2007; 519-28.
- Bárbara A, Aceves J, Arias-Montaño JA. Histamine H1 receptors in rat dorsal raphe nucleus: pharmacological characterisation and linking to increased neuronal activity. *Brain Res.* 2002; 247-55.
- Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature.* 1972; 385–390.
- Borbély A. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Institute of Pharmacology and Toxicology University of Zürich. Neuroscience.* 2000; 523-9.
- Borbély AA, Hayaishi O, Sejnowski TJ, Altman JS, Human Frontier. Workshop VIII. The regulation of sleep, Editors human frontier science program. 2000; 8-12.
- Brunton L, Chabner B. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* McGraw Hill. 2012; 911-36.
- Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol.* 2013; 219-224.
- Clifford B, Thomas C. Chou and Thomas E. The sleep witch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Neuroscience.* 2001; 330-334.
- Cohen HB, Dement WC. Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of ‘paradoxical’ phase. *Science.* 1965; 1318–19.
- Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol.* 2005; 341-7.

- Cote NK, Harrington ME. Histamine phase shifts the circadian clock in a manner similar to light. *Brain Res.* 1993; 149-51.
- Depoortere H, Decobert M, Granger P, Francon D. Mizolastine, a novel selective histamine H1 receptor antagonist: lack of sedative potential on the EEG in the rodent. *Neuropsychobiology.* 1995; 214-21.
- Douglas WW, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 2006; 500-505.
- Dridi D, Ben Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. Circadian rhythms in the toxic effects of the histamine antagonist cetirizine in mice. *Pathol Biol.* 2005a; 193-8.
- Dridi D, Boughattas NA, Aouam K, Reinberg A, Ben Attia M. Circadian time-dependent differences in murine tolerance to the antihistaminic agent loratadine. *Chronobiol Int.* 2005b; 499-514.
- Eaton SJ, Cote NK, Harrington ME. Histamine synthesis inhibition reduces light-induced phase shifts of circadian rhythms. *Brain Res.* 1995; 227-30.
- Fink M, Irwin P. CNS effects of the antihistamines diphenhydramine and terfenadine (RMI 9918). *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.* 1979; 35-44.
- Friedman AH, Walker CA. Circadian rhythms in rat mid-brain and caudate nucleus biogenic amine levels. *J Physiol.* 1968; 77-85.
- Friedman AH, Walker CA. Rat brain amines, blood histamine and glucose levels in relationship to circadian changes in sleep induced by pentobarbitone sodium. *J Physiol.* 1969; 133-46.
- Fujisaki Y, Itoh Y, Oishi R. In vivo evidence for a lack of central effect of ebastine, an antihistaminic agent, in rats: a microdialysis study. *Jpn J Pharmacol.* 2002; 353-6.
- Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs.* 2005; 341-84.
- Gómez-González B, Hurtado-Alvarado G. REM Sleep Loss and Recovery Regulates Blood-Brain Barrier Function. *Curr Neurovasc Res.* 2013; 197-207.
- Ishiguro N, Nozawa T, Tsujihata A, Saito A, Kishimoto W, Yokoyama K, Yotsumoto T, Sakai K, Igarashi T, Tamai I. Influx and efflux transport of H1-antagonist epinastine across the blood-brain barrier. *Drug Metab Dispos.* 2004; 519-24.
- Itowi N, Yamatodani A, Nagai K, Nakagawa H, Wada H. Effects of histamine and alpha-fluoromethylhistidine injections on circadian phase of free-running rhythms. *Physiol Behav.* 1990; 549-54.

- Jouvet M. Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep. *Arch Ital Biol.* 1962; 125-206.
- Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen EM. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia.* 1995; 276-80.
- Labrecque G, Bureau JP, Reinberg AE. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Ther.* 1995; 285-300.
- Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev.* 2000; 471-503.
- Machado RB, Tufik S. Role of corticosterone on sleep homeostasis induced by REM sleep deprivation in rats. *Plos One.* 2013; 543-550.
- Marzanatti M, Monopoli A, Trampus M, Ongini E. Effects of non-sedating histamine H1-antagonists on EEG activity and behavior in the cat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989; 861-6.
- Mattila MJ, Paakkari I. Variations among non-sedating antihistamines: are there real differences? *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 85-93.
- McLeod RL, Mingo G, O'Reilly S, Ruck LA, Bolser DC, Hey JA. Antitussive action of antihistamines is independent of sedative and ventilation activity in the guinea pig. *Pharmacology.* 1998; 57-64.
- Miller DB. *The Pharmacology of Wakefulness, Metabolism.* 2006; S13-S19.
- Mochizuki T, Yamatodani A, Okakura K, Horii A, Inagaki N, Wada H. Circadian rhythm of histamine release from the hypothalamus of freely moving rats. *Physiol Behav.* 1992; 391-4.
- Monnier M, Fallert M, Battacharya IC. The waking action of histamine. *Experientia.* 1967; 21-2.
- Monti JM. Involvement of histamine in the control of the waking state. *Life Sci.* 1993; 1331-8.
- Monti JM, Pellejero T, Jantos H. Effects of H1- and H2-histamine receptor agonists and antagonists on sleep and wakefulness in the rat. *J Neural Transm.* 1986; 1-11.
- Panula P, Nuutinen S. The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 472-87.
- Polat C. Circadian variation in the structure of mast cells. *Acta Anat (Basel).* 1980; 443-5.

- Porkka-Heiskanen T, Tuomisto L, Ylinen M, Stenberg D. The effect of REM sleep deprivation on histamine concentrations in different brain areas. *Life Sci.* 1994; 1719-26.
- Prast H, Dietl H, Philippu A. Pulsatile release of histamine in the hypothalamus of conscious rats. *J Auton Nerv Syst.* 1992; 105-10.
- Rampin C. Immobilization stress induces a paradoxical sleep rebound in rat. *Neurosci. Lett.* 1991; 113–118.
- Reinberg A, Sidi E. Circadian changes in the inhibitory effects of an antihistaminic drug in man. *J Invest Dermatol.* 1966; 415-9.
- Rojas-Zamorano JA, Esqueda-León E, Quintanar-Stephano A, Velázquez-Moctezuma J. Stress and Sleep in Hypophysectomized Rats. 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies. 2008; 31.
- Sangalli BC. Role of the central histaminergic neuronal system in the CNS toxicity of the first generation H1-antagonists. *Prog Neurobiol.* 1997; 145-57.
- Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev.* 1991; 1-51.
- Shamsi, F., S. Asghari and M. Rafieian, 2010. Pretreatment effect of cornus on alloxan-induced diabetes in rats, *Eur J Pharmacol.* 2010; 156-7.
- Shigemoto Y, Shinomiya K, Mio M, Azuma N, Kamei C. Effects of second-generation histamine H1 receptor antagonists on the sleep-wakefulness cycle in rats. *Eur J Pharmacol.* 2004 28; 161-5.
- Siegel J, Gordon PT. Paradoxical Sleep: Deprivation in the Cat. *Science.* 1965; 978-980.
- Slater JW. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs.* 1999; 1033-1034.
- Stehle J. Effects of histamine on spontaneous electrical activity of neurons in rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett.* 1991; 217-20.
- Suchecki D, Palma BD, Tufik S. Sleep rebound in animals deprived of paradoxical sleep by the modified multiple platform method. *Brain Res.* 2000; 14–22.
- Takeuchi E. Polygraphical study on the wakefulness-sleep cycle of the rat. *Shinrigaku Kenkyu.* 1970; 248-56.
- Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep Med Rev.* 2011; 65-74.
- Tuomisto L, Lozeva V, Valjakka A, Lecklin A. Modifying effects of histamine on circadian rhythms and neuronal excitability. *Behav Brain Res.* 2001; 129-35.

- Vázquez-Palacios G, Retana-Márquez S, Bonilla-Jaime H, Velázquez-Moctezuma J. Stress-induced REM sleep increase is antagonized by naltrexone in rats. *Psychopharmacology*. Berl. 2004; 186-90.
- Wauquier A, Van den Broeck WA, Awouters F, Janssen PA. A comparison between astemizole and other antihistamines on sleep-wakefulness cycles in dogs. *Neuropharmacology*. 1981; 853-9.
- Zhang A. Histamine H1-receptor antagonists in burger's medicinal chemistry and drug discovery. Wolff, John Wiley & Sons, Inc.1997; 495.