

# El potencial P300 en la valoración de los efectos secundarios de la dexclorfeniramina

J.M. Serra-Grabulosa<sup>a</sup>, M. Sánchez-Turet<sup>b</sup>, C. Grau<sup>c</sup>, C. Escera<sup>c</sup>

## THE POTENTIAL P300 IN THE EVALUATION OF THE SIDE EFFECTS OF DEXCHLORPHENIRAMINE

**Summary.** Introduction. The antihistamine chlorpheniramine presents multiple adverse side effects on the central nervous system. In earlier work it has been observed that a dose equal to the one used in this study alters the evoked potentials PN (processing negativity) and MMN (mismatch negativity), which are, respectively, indicators of selective attention and of an automatic mechanism for detecting changes in auditory stimulation. Aims. The aim of the present study was to evaluate the effects of a single 4 mg dose of dexchlorpheniramine on the evoked potential P300, to enable us to better define its effects on the central nervous system. Subjects and methods. Using the double blind procedure, half a sample consisting in 20 subjects was administered 4 mg of dexchlorpheniramine and the other 10 received placebo. 150 minutes after ingestion the potential P300 was recorded using an active oddball paradigm. Likewise, efficiency in detecting target stimuli was also evaluated. Results. Results show that a single 4 mg dose of dexchlorpheniramine does not alter P300 nor efficiency in detecting target stimuli. Conclusions. Results show that the dose used has no effect on voluntary processes involving the categorization of target stimuli nor on their detection. However, the alteration of other attentional mechanisms observed in previous work using the same doses suggests that it would be advisable to employ different evoked potential paradigms in the evaluation of the side effects other active principles or psychoactive substances have on auditory attention. [REV NEUROL 2002; 35: 306-10]

**Key words.** Antihistamines. Attention. Dexchlorpheniramine. Human auditory system. MMN. PN. P300.

## INTRODUCCIÓN

La clorfeniramina es un antagonista de los receptores H<sub>1</sub> de primera generación, que se utiliza preferentemente para tratar los síntomas de las alergias y los resfriados [1]. De la misma manera que otros antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> de primera generación, la clorfeniramina presenta efectos secundarios adversos sobre el sistema nervioso central (SNC) [1-5]. Algunos trabajos sugieren que puede provocar somnolencia diurna [6-13], aunque este efecto adverso no siempre está presente [14-16], mientras que otros han observado que su ingestión provoca un aumento del número de errores en tareas de coordinación visuomotora [7] y en la detección de estímulos visuales *target* (designados) [12] y auditivos [12,17].

Aunque la clorfeniramina se utiliza en la práctica clínica preferentemente como maleato de clorfeniramina [18], el isómero óptico dextro (+) o d-clorfeniramina, responsable en mayor grado de la acción antihistamínica de la clorfeniramina [19], también se administra para el tratamiento de las reacciones alérgicas [18]. Hasta la actualidad, los trabajos realizados han puesto de relieve que una dosis única de d-clorfeniramina altera los mecanismos subyacentes a la atención auditiva humana. En este sentido, se ha observado que produce una disminución de la amplitud de la MMN (en inglés, *mismatch nega-*

*tivity*) [20], un potencial que refleja un mecanismo sensorial auditivo preatencional de detección de cambios de estímulos [21]. Además, su toma también altera la capacidad de atención selectiva, tal y como queda reflejado en la disminución de la amplitud observada en la onda PN (en inglés, *processing negativity*) [22], un potencial evocado asociado al mecanismo voluntario de selección de estímulos relevantes de entre todos los estímulos recibidos [23]. En este último estudio se ha observado que las alteraciones atencionales pueden manifestarse sin que subjetivamente haya indicadores de ello, lo que puede llevar a incrementar el riesgo de padecer accidentes en determinadas situaciones (p. ej., en la conducción).

Para delimitar más exactamente los efectos secundarios adversos sobre el sistema atencional auditivo de una dosis única de d-clorfeniramina (posología terapéutica), este trabajo tiene como objetivo evaluar los efectos de 4 mg de d-clorfeniramina sobre el potencial evocado auditivo P300. En trabajos anteriores se habían evaluado los efectos que esta misma dosis presenta sobre el mecanismo preatencional automático de detección de cambios de estímulos [20] y sobre la atención selectiva [22], mientras que en éste se pretenden evaluar los efectos sobre el potencial auditivo P300, considerado el correlato fisiológico de los recursos atencionales utilizados durante el procesamiento de la información y en la categorización de los estímulos en tareas de atención voluntaria [24]. En relación con el estudio del P300, diversos trabajos anteriores han descrito que el maleato de clorfeniramina produce un aumento de la latencia del P300 [11,13], aunque éste es el primero que utiliza únicamente el isómero dextro, de acción antihistamínica más potente.

## SUJETOS Y MÉTODOS

La muestra del estudio estuvo formada por 20 sujetos (cuya edad media estaba comprendida entre 21,1±1,7 años), a los que se les remuneró y que antes de participar firmaron un recibo de conformidad para formar parte de la muestra. Mediante el método de doble ciego, la mitad de los sujetos recibieron una cápsula con 4 mg de d-clorfeniramina, y el resto una cápsula que contenía placebo. El estudio fue aprobado por el comité ético del Ministerio Español

Recibido: 21.02.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 25.04.02.

<sup>a</sup> Laboratorio de Neuropsicología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). <sup>b</sup> Grupo de Drogodependencias y Psicofarmacología. <sup>c</sup> Laboratorio de Neurodinámica. Departamento de Psiquiatria y Psicobiología Clínica. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep M. Serra-Grabulosa. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Facultat de Psicologia. Universitat de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Passeig de la Vall d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. Fax: +34 934 021 584. E-mail: jserra@psi.ub.es

Agradecimientos. Este trabajo ha sido subvencionado por el Institut Català de Seguretat Viària de la Generalitat de Catalunya. Asimismo, queremos agradecer la colaboración del Dr. Josep Sánchez Sastre, de Isabel Custodio Novaro y de Lúcia Sala en diferentes fases del trabajo.

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

de Sanidad y Consumo. A lo largo de las veinte sesiones experimentales, estuvo siempre presente un médico para atender las posibles situaciones de primeros auxilios. El inicio de la sesión experimental estaba programado para las 10 de la mañana, momento en que el sujeto experimental tomaba la cápsula. El registro de P300 se realizaba una hora y media más tarde, que coincidía con el nivel plasmático más alto de la sustancia [25]. Adicionalmente, y cada dos horas, los sujetos se autoevaluaron el nivel de somnolencia diurna, mediante la *Stanford Sleepiness Scale* (SSS) [26], y su estado general a través de una serie de escalas analógicas visuales o VAS (del inglés, *visual analog scales*).

#### Registro de P300

El potencial P300 se evoca preferentemente con un paradigma de *oddball* activo, cuando el sujeto discrimina activamente estímulos designados o *target*, intercalados en una serie uniforme de estímulos repetidos o estándar. Habitualmente, el P300 se evalúa en la onda diferencia que resulta de restar la onda obtenida por el estímulo estándar de la del estímulo *target* [23].

Para conseguir el P300 se utilizaron tonos puros de 60 ms de duración, que se presentaron monoauralmente en el oído derecho con auriculares a una intensidad de 85 dB. El intervalo entre estímulos (IEE) que se utilizó fue de 1 s, y la secuencia se dividió en dos bloques de 250 estímulos, que se separaban por una corta pausa de 10 s. Cada uno de los bloques lo formaban estímulos estándar (90%, con una frecuencia de 1.000 Hz) y *target* (10%, con una frecuencia de 1.100 Hz). Se instruyó a los sujetos para que escuchasen atentamente las secuencias de estímulos y apretasen un botón cada vez que detectasen un estímulo *target*. El registro de la actividad eléctrica cerebral se realizó desde las posiciones F3, Fz, F4, C3, Cz, C4 y Pz del sistema 10-20 [27]. Para el análisis, se promediaron para las dos clases de estímulos épocas de 760 ms, y se descartaron aquellas que excedieron de  $\pm 100 \mu V$ .

#### Análisis de potenciales evocados

El potencial P300 se identificó en la onda diferencia obtenida de sustraer la onda causada por el estímulo estándar de la causada por el estímulo *target*. Para su evaluación, se midió la latencia y la amplitud del pico de P300 entre los 250 y los 650 ms posteriores a la presentación del estímulo. Asimismo, se analizó la amplitud media de la onda en la que se valoró el potencial P300, en diferentes intervalos de 50 ms desde su inicio y hasta los 650 ms. El análisis de la amplitud media permite detectar diferencias en las características del potencial que pueden no reflejarse en el análisis del pico, como por ejemplo sucedió en el estudio de los efectos de la dosis utilizada sobre MMN [20]. Para el análisis estadístico, se utilizó un análisis multifactorial de la varianza (MANOVA) de medidas repetidas. Posteriormente, la prueba *t* de Student se usó para comparar las medias de las diferentes variables estudiadas: amplitud y latencia del pico para cada uno de los electrodos, y amplitud media de la onda en los diferentes intervalos y en cada uno de los electrodos estudiados. Cuando fue necesario, los valores de significación *p* se corrigieron mediante la prueba de Greenhouse-Geiger en el caso del MANOVA y mediante la prueba de Bonferroni en los valores obtenidos por la aplicación de la prueba *t*.

Asimismo, se estudió también la amplitud y la latencia de los potenciales exógenos N100 y P200, en la ventana 70-130 y 130-220 ms, respectivamente, posterior a la presentación del estímulo. Para su análisis, se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) agrupando los electrodos según la posición (factor posición, con dos niveles: frontal, F3, Fz, F4, y central, C3, Cz, C4) y se

**Tabla I.** Valores de la amplitud ( $\mu V$ ) y la latencia (ms) del pico de P300 en cada uno de los electrodos estudiados.

	Electrodo	Control -media (DE)-	d-CHL -media (DE)-	GL	t	p
$\mu V$	Fz	6,22 (2,12)	4,92 (4,87)	1,16	0,72	0,477
	Cz	10,04 (2,73)	9,34 (4,07)	1,16	0,42	0,679
	Pz	14,25 (4,28)	13,43 (3,45)	1,16	0,44	0,665
	F3	5,88 (1,82)	4,85 (4,84)	1,16	0,59	0,559
	F4	6,46 (1,93)	4,95 (4,86)	1,16	0,86	0,401
	C3	8,78 (3,48)	8,78 (4,14)	1,16	0,00	1,000
	C4	9,53 (2,43)	8,77 (4,23)	1,16	0,46	0,648
	Fz	394,22 (42,19)	388,00 (44,19)	1,16	0,30	0,764
ms	Cz	399,55 (31,46)	402,22 (56,64)	1,16	-0,12	0,903
	Pz	407,55 (30,16)	418,66 (72,19)	1,16	-0,42	0,678
	F3	388,88 (37,16)	391,11 (43,94)	1,16	-0,11	0,909
	F4	392,88 (39,88)	392,44 (42,16)	1,16	0,23	0,982
	C3	406,22 (30,47)	410,66 (61,25)	1,16	-0,19	0,848
	C4	406,22 (40,84)	422,22 (69,37)	1,16	-0,59	0,559

d-CHL: grupo d-clorfeniramina; GL: grados de libertad; DE: desviación estándar.

**Tabla II.** Valores de la amplitud ( $\mu V$ ) media de la onda en la que se valoró P300, en diferentes intervalos de 50 ms. Los datos corresponden al electrodo Pz.

	Intervalo (ms)	Control -media (DE)-	d-CHL -media (DE)-	GL	t	p
$\mu V$	250-300	1,12 (2,79)	1,17 (3,32)	1,16	-0,03	0,969
	300-350	5,43 (4,52)	4,77 (4,71)	1,16	0,30	0,766
	350-400	10,96 (4,01)	8,98 (3,65)	1,16	1,09	0,989
	400-450	12,35 (3,64)	10,30 (4,74)	1,16	1,02	0,320
	450-500	9,21 (3,38)	7,63 (5,47)	1,16	0,73	0,471
	500-550	6,14 (3,42)	5,70 (5,61)	1,16	0,19	0,845
	550-600	3,92 (3,42)	3,67 (5,89)	1,16	0,11	0,911
	600-650	2,16 (4,28)	3,03 (5,47)	1,16	-0,37	0,713

d-CHL: grupo d-clorfeniramina; GL: grados de libertad; DE: desviación estándar.

compararon ambos grupos (factor tratamiento). Cuando fue necesario, los valores *p* de significación se corrigieron mediante la prueba de Greenhouse-Geiger.

En el análisis de potenciales evocados se tuvo que descartar a un sujeto de cada grupo por una excesiva cantidad de movimientos oculares; la muestra final fue por tanto de nueve sujetos en cada grupo.

#### Análisis de rendimiento y de escalas subjetivas

En relación con los estímulos *target*, una pulsación del botón indicando su detección dentro del intervalo definido por el IEE se consideró un acierto; una pulsación del botón en este mismo intervalo, pero después de un estímulo estándar, un error; mientras que no responder a la presencia de un estímulo *target*, una omisión. El análisis del rendimiento, de la somnolencia diurna y del estado general (VAS) se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas.

## RESULTADOS

### Potenciales evocados

En relación con el análisis del pico de P300, el ANOVA de medidas repetidas para la amplitud mostró que había diferencias para el factor electrodo ( $F_{1,6}= 33,767$ ;  $p= 0,000$ ), pero no para el de grupo ( $F_{1,6}= 0,365$ ;  $p= 0,554$ ) ni para la interacción de ambos ( $F_{1,6}= 0,212$ ;  $p= 0,972$ ). En cuanto a la latencia, se observaron resultados similares, con diferencias para el factor electrodo ( $F_{1,6}= 2,409$ ;  $p= 0,033$ ) pero no para el de grupo ( $F_{1,6}= 0,052$ ;  $p= 0,823$ ) ni para la interacción de ambos ( $F_{1,6}= 0,294$ ;  $p= 0,939$ ).

La tabla I muestra los resultados de las pruebas *t* para el estudio de la diferencia de medias de los valores correspondientes a la amplitud y la latencia del pico de P300, para cada uno de los electrodos estudiados. Por su parte, la figura ilustra, para cada uno de los sujetos estudiados, el potencial P300 en el electrodo Pz. Respecto al análisis de la amplitud media de la onda en la que se valoró el P300, el ANOVA de medidas repetidas no mostró diferencias para el factor grupo en ninguno de los intervalos estudiados. Asimismo, la prueba *t* de Student tampoco mostró diferencias en ninguno de los electrodos estudiados ni en los intervalos. En la tabla II se muestran los resultados obtenidos en el electrodo Pz en los diferentes intervalos de 50 ms entre los 250 y 650 ms, correspondiente a la ventana en la que se valoró el pico del P300.

Los potenciales N100 y P200 se evaluaron en el estímulo estándar. Los resultados del análisis del pico de N100 en el electrodo Cz no mostraron diferencias ni en amplitud ni en latencia. En el grupo control, se obtuvieron valores de  $-4,23 \mu\text{V}$  de amplitud y 98 ms de latencia, mientras que en el grupo clorfenamina los valores que se obtuvieron fueron de  $-3,78 \mu\text{V}$  de amplitud y 100 ms de latencia. Por su parte, los resultados del análisis del pico de P200 en el electrodo Cz tampoco mostraron diferencias ni en amplitud ni en latencia. En el grupo control, se obtuvieron valores de  $0,79 \mu\text{V}$  de amplitud y 182 ms de latencia, mientras que en el grupo clorfenamina fueron de  $1,9 \mu\text{V}$  de amplitud y 182 ms de latencia. El análisis del factor posición mostró que los electrodos centrales presentaban una mayor amplitud para N100 que los frontales ( $F_{1,16}= 4,56$ ,  $p < 0,047$ ). No obstante, no se observaron diferencias de amplitud entre los grupos control y clorfenamina ( $F_{1,16}= 0,06$ ,  $p= 0,807$ ), como tampoco en la latencia ( $F_{1,16}= 0,12$ ,  $p= 0,738$ ). De la misma manera, en el estudio de la amplitud de P2 se observó un efecto significativo debido al factor posición ( $F_{1,16}= 38,21$ ,  $p < 0,000$ ), pero no para el factor tratamiento ni en el estudio de la amplitud ( $F_{1,16}= 2,99$ ,  $p= 0,101$ ) ni en el de la latencia ( $F_{1,16}= 0,47$ ,  $p= 0,501$ ).

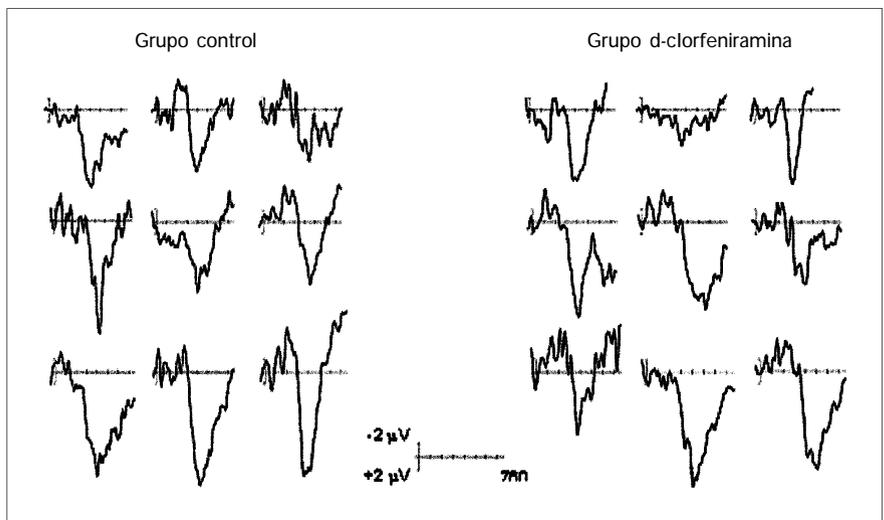
### Rendimiento y valoraciones subjetivas

En cuanto al rendimiento en la prueba de *oddball* activo, no se observaron diferencias entre ambos grupos experimentales ni en aciertos (91 en el grupo control, por 89,6 en el grupo d-clorfeniramina;  $F_{1,18}= 0,56$ ,  $p= 0,562$ ), ni en errores (6,2 en el grupo control, por 6,7 en el grupo d-clorfeniramina;  $F_{1,18}= 0,12$ ,  $p= 0,821$ ), ni en omisiones (2,8 en el grupo control, por 3,7 en el grupo d-clorfeniramina;  $F_{1,18}= 0,53$ ,  $p= 0,611$ ), como tampoco en el tiempo de reacción (358 ms en el grupo control, por 365 ms en el grupo d-clorfeniramina;  $F_{1,18}= 0,61$ ,  $p= 0,491$ ).

Por último, y con relación a las autoevaluaciones del nivel de somnolencia diurna y del estado general, tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos experimentales. Estos resultados están publicados en el trabajo de Serra-Grabulosa et al [22].

## DISCUSIÓN

El presente trabajo tenía como objetivo evaluar los efectos de una dosis única de 4 mg de d-clorfeniramina sobre los mecanismos de la atención voluntaria. Para ello, se utilizó el potencial auditivo P300, el cual refleja la cantidad de recursos atencionales dirigidos a procesar la información del entorno, con tal de seleccionar de entre todos los estímulos aquellos que son relevantes para la tarea del sujeto [24]. Basándonos en los dos trabajos realizados anterior-



**Figura.** Representación en el electrodo Pz de la onda media en la que se valoró el potencial P300, en cada uno de los sujetos que participaron en el estudio.

mente con el maleato de clorfenamina [11,13], que consideran que esta sustancia aumenta la latencia de P300, esperábamos encontrar resultados parecidos en nuestro estudio. No obstante, los resultados que se obtuvieron indicaban que el potencial P300 no estaba afectado por una dosis única de 4 mg de d-clorfeniramina, lo que podría explicarse por el hecho que aunque la d-clorfeniramina es un antihistamínico de primera generación que no está libre de efectos secundarios adversos sobre el SNC, no presenta gran capacidad de sedación [28], característica de otros antihistamínicos más potentes como por ejemplo la difenhidramina, cuya toma causa también un aumento en la latencia de P300 [29]. Los trabajos realizados hasta el momento con el maleato de clorfenamina sugieren que su capacidad sedativa podría no ser excesivamente alta. En este sentido, mientras algunos trabajos observan que produce somnolencia diurna [6-13], otros no detectan la presencia de estos efectos secundarios adversos [14-16]. En todo caso, ello podría ayudar a explicar las diferencias que se han encontrado entre los trabajos anteriores y el nuestro.

Por otra parte, estudios anteriores han puesto de manifiesto que el grado de dificultad de discriminación entre el estímulo *target* y el estándar está relacionado con la latencia de P300 [30], de tal manera que a mayor dificultad de discriminación mayor es el tiempo requerido para evaluar las características físicas del estímulo [31], lo que conlleva una mayor latencia de P300, independientemente de si la discriminación se realiza correctamente o no [32]. Los resultados de los trabajos anteriores [11,13] sugerían que la clorfenamina causaba dificultades en la evaluación voluntaria de las características físicas de los estímulos, lo que también ocurre, por ejemplo, en otra sustancia con efectos sedantes como el alcohol [33]. En nuestro caso, podría ser que el grado de dificultad de la discriminación de los estímulos *target* no fuera lo suficientemente alto como para detectar alteraciones del mecanismo de clasificación de los estímulos, lo que supondría, si tenemos en cuenta que esta misma dosis altera la capacidad de atención selectiva [22], que la atención auditiva humana no siempre se ve afectada por la toma de d-clorfeniramina, sino que lo hace en función de la dificultad de la tarea, al ser la tarea de atención selectiva más difícil que la utilizada en el *oddball* activo.

Otro aspecto destacable del presente trabajo es que los potenciales N100 y P200 no estaban alterados en los sujetos que toma-

ron la d-clorfeniramina, lo que confirma los resultados anteriores obtenidos en la prueba de *oddball* pasivo [20] y en la de atención selectiva [22].

La valoración conjunta de los resultados del presente trabajo con el de estudios anteriores [20,22] permite destacar lo útil que se ha revelado la utilización de diferentes paradigmas de potenciales evocados para la evaluación de los efectos secundarios adversos de la d-clorfeniramina sobre la atención auditiva. Ello ha permitido delimitar claramente cuáles son los mecanismos atencionales que se alteran después de la toma de la sustancia, lo que en un futuro debe repercutir en una mejor utilización del fármaco.

Finalmente, es preciso apuntar que el presente trabajo presenta algunos aspectos criticables desde el punto de vista del diseño. En este sentido, el tamaño reducido de la muestra y el no haber

realizado un estudio de medidas repetidas son dos limitaciones de nuestro estudio que hay que tener en cuenta en la interpretación de los resultados y en futuros diseños.

En conclusión, aunque estudios anteriores han observado que una dosis de 4 mg de d-clorfeniramina es suficiente para alterar diferentes mecanismos de la atención auditiva, el presente trabajo sirve para mostrar que con esta dosis los mecanismos de categorización y de identificación de los estímulos relevantes (*target*), en tareas de discriminación de estímulos auditivos, están preservados. Asimismo, hay que destacar la utilidad de utilizar una batería de diferentes paradigmas de potenciales evocados para evaluar los efectos secundarios de diferentes sustancias sobre el SNC, con tal de valorar correctamente sus efectos sobre diferentes componentes de la atención.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Martindale W. Antihistamines. In Reynolds JEF, ed. The extra pharmacopoeia. 31 ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 427-55.
- Helling DK, Milavetz G. Nonprescription drug screening: chlorpheniramine maleate. *Am Pharmacol* 1986; 26: 31-3.
- Simons FER. H<sub>1</sub>-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Safety* 1994; 10: 350-80.
- Wyngaarden JB, Seevers MH. The toxic effects of antihistaminic drugs. *JAMA* 1951; 145: 277-82.
- Serra-Grabulosa JM, Sánchez-Turet M, Grau C. Efectos secundarios del antihistamínico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2002; 34: 1178-82.
- Alford C, Bhatti JZ, Rombaut NEI, Curran S, Hindmarch I. A comparison of antihistamines using EEG and questionnaire-based assessments. *Med Sci Res* 1989; 17: 421-3.
- Clarke CH, Nicholson AN. Performance studies with antihistamines. *Brit J Clin Pharmacol* 1978; 6: 31-5.
- Chapman PH, Rawlins MD. A randomized single-blind study of astemizole and chlorpheniramine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 593P.
- Hindmarch I, Parrott C. A repeated dose comparison of the side effects of five antihistamines on objective assessments of psychomotor performance, central nervous system arousal and subjective appraisals of sleep and early morning behaviour. *Drug Res* 1978; 28: 483-6.
- Kulshrestha VK, Gupta PP, Turner P, Wadsworth J. Some clinical pharmacological studies with terfenadine, a new antihistamine drug. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 25-9.
- Meador KJ, Loring DW, Thompson EE, Thompson WO. Differential cognitive effects of terfenadine and chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 322-5.
- Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, Ganellin CR, Greengrass PM, Casy AF, et al. Sedation and histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimethindene. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 270-6.
- Simons FER, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Benefit/risk ratio of the antihistamines (H<sub>1</sub>-receptor antagonists) terfenadine and chlorpheniramine in children. *J Pediatr* 1994; 124: 979-83.
- Batenhorst RL, Batenhorst AS, Graves DA, Foster TS, Kung M, Gural RP, et al. Pharmacological evaluation of loratadine (SCH 29851), chlorpheniramine and placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 247-50.
- Millet VM, Dreisbach M, Bryson YJ. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine, and chlorpheniramine. *Antimicrob Agents Ch* 1982; 21: 1-4.
- Shanon A, Feldman W, Leikin L, Pong AH, Peterson R, Williams V. Comparison of CNS adverse effects between astemizole and chlorpheniramine in children: a randomized, double-blind study. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 239-46.
- Millar K, Wilkinson RT. The effects upon vigilance and reaction speed of the addition of ephedrine hydrochloride to chlorpheniramine maleate. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 351-7.
- Vademecum Internacional. Madrid: Medicom; 2001.
- Boobis AR, Burley D, Davies DM, Davies DS, Harrison PI, Orme MLE, et al. Chlorpheniramine (maleate). In Dollery C, ed. Therapeutic drugs. Madrid: Churchill Livingstone; 1991. p. 8-10.
- Serra JM, Escera C, Sánchez-Turet M, Sánchez-Sastre J, Grau C. The H<sub>1</sub>-receptor antagonist chlorpheniramine decreases the ending phase of the mismatch negativity of the human auditory event-related potentials. *Neurosci Lett* 1996; 203: 77-80.
- Tiitinen H, May R, Reinikainen K, Näätänen R. Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature* 1994; 372: 90-2.
- Serra-Grabulosa JM, Grau C, Escera C, Sánchez-Turet M. The H<sub>1</sub>-receptor antagonist impairs selective auditory attention in the absence of subjective awareness of this impairment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 599-602.
- Näätänen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behav Brain Sci* 1990; 13: 201-88.
- Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 3-19.
- Peets EA, Jackson M, Symchowicz S. Metabolism of chlorpheniramine maleate in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180: 464-74.
- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-6.
- Jasper HH. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-5.
- Simons FER. H<sub>1</sub>-receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 845-61.
- Simons KJ, Dilay DJ, Reggin JD, Fraser TG, Patrick JP, Simons FER. Cetrizine (C), hydroxyzine (H), and diphenhydramine (D): studies of central nervous system effects using the P300-event-related potential. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 235P.
- Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977; 197: 792-5.
- Pritchard WS. Psychophysiology of P300. *Psychol Bull* 1981; 89: 506-40.
- McCarthy G, Donchin E. A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981; 211: 77-80.
- Porjesz B, Begleiter H. Genetic basis of event-related potentials and their relationship to alcoholism and alcohol use. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 44-57.

#### EL POTENCIAL P300 EN LA VALORACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LA DEXCLORFENIRAMINA

**Resumen.** Introducción. El antihistamínico clorfeniramina presenta múltiples efectos secundarios adversos sobre el sistema nervioso central. Previamente se ha observado que una dosis igual a la utilizada en el presente estudio altera los potenciales evocados PN (processing negativity) y MMN (mismatch negativity), indicadores respectivamente de la atención selectiva y de un mecanismo automático de detección de cambios en la estimulación auditiva. Objetivo. El objetivo del presente estudio es evaluar los efectos de

#### O POTENCIAL P300 NA AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DA DEXCLOROFENIRAMINA

**Resumo.** Introdução. O anti-histamínico clorfeniramina apresenta múltiplos efeitos secundários adversos sobre o sistema nervoso central. Previamente observou-se que uma dose igual à utilizada no presente estudo altera os potenciais evocados PN (processing negativity) e MMN (mismatch negativity), indicadores da atenção selectiva e de um mecanismo automático de detecção de alterações na estimulação auditiva respectivamente. Objectivo. O objectivo do presente estudo é avaliar os efeitos de uma

*una dosis única de 4 mg de dexclorfeniramina sobre el potencial evocado P300, a fin de delimitar mejor los efectos de dicha sustancia sobre el sistema nervioso central. Sujetos y métodos. Muestra formada por 20 sujetos, mediante un procedimiento de doble ciego la mitad de ellos recibió 4 mg de dexclorfeniramina y la otra mitad placebo. Al cabo de 150 minutos de la ingestión, se registró el potencial P300 mediante un paradigma de oddball activo. Asimismo, se evaluó el rendimiento en la detección de los estímulos designados (target). Resultados. Los resultados indican que una dosis única de 4 mg de dexclorfeniramina no altera el P300 ni el rendimiento en la tarea de detección de estímulos designados. Conclusiones. Si bien los resultados indican que la dosis utilizada no afecta a los procesos voluntarios de categorización de los estímulos designados ni a su detección, la alteración de otros mecanismos atencionales observada en trabajos previos utilizando la misma dosis sugiere la idoneidad de emplear diferentes paradigmas de potenciales evocados en la evaluación de los efectos secundarios sobre la atención auditiva de otros principios activos o sustancias psicoactivas. [REV NEUROL 2002; 35: 306-10]*

**Palabras clave.** Antihistamínicos. Atención. Dexclorfeniramina. MMN. PN. P300. Sistema auditivo humano.

*dose única de 4 mg de dexclorfeniramina sobre o potencial evocado P300, a fim de melhor delimitar os efeitos da referida substância sobre o sistema nervoso central. Sujeitos e métodos. Amostra formada por 20 indivíduos, por um procedimento de dupla ocultação: metade recebeu 4 mg de dexclorfeniramina e a outra metade placebo. Ao fim de 150 minutos após a ingestão, registou-se o potencial P300 através de um paradigma de oddball activo. Desta forma, avaliou-se o rendimento na detecção dos estímulos designados (target). Resultados. Os resultados indicam que uma dose única de 4 mg de dexclorfeniramina não altera o P300 nem o rendimento da tarefa de detecção de estímulos designados. Conclusões. Embora os resultados indiquem que a dose utilizada não afecta os processos voluntários de categorização dos estímulos designados nem a sua detecção, a alteração de outros mecanismos de atenção observada em trabalhos anteriores, utilizando a mesma dose sugere a competência de diferentes paradigmas de potenciais evocados na avaliação dos efeitos secundários sobre a atenção auditiva de outros princípios activos ou substâncias psicoactivas. [REV NEUROL 2002; 35: 306-10]*

**Palavras chave.** Anti-histamínicos. Atenção, Dexclorfeniramina. MMN. PN. P300. Sistema auditivo humano.