

# Efectos secundarios del antihistamínico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central

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

## THE SECONDARY EFFECTS OF THE ANTIHISTAMINE CHLORPHENIRAMINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Summary.** Objective. *The objective of this study is to review the main investigations into the secondary effects of the antihistamine chlorpheniramine on the central nervous system (CNS).* Development. *The antagonists of the H<sub>1</sub> receptors of histamine, usually used in the treatment of symptoms of allergy or the common cold, have many adverse effects on the CNS. They cause day time drowsiness, cause poorer performance of tasks involving visuo-motor coordination and make it more difficult to detect 'target' auditory stimuli in tasks involving sustained concentration. When using evoked potentials (EP) it has been observed that they alter the system for maintaining auditory attention. They cause increased P300 latency, an EP related to the voluntary ability to discriminate between relevant stimuli, a reduction in the amplitude of mismatch negativity (MMN), an EP which is seen as a pre-attention mechanism for automatic detection of environmental acoustic changes and alters selective attention capacity, reflected by a reduction in the amplitude of processing negativity (PN).* Conclusions. *These studies show that chlorpheniramine has major adverse effects on the CNS, and the patient may not be subjectively aware of this (e.g. selective attention). This means that in certain situations it is a dangerous substance. The characteristics of these adverse effects should lead to a review of the prescription of chlorpheniramine, and stimulate the search for other substances with similar therapeutic actions but fewer side effects on the CNS. [REV NEUROL 2002; 34: 1178-82]*

**Key words.** Antihistamines. Attention. Chlorpheniramine. Human auditory system. MMN. PN. Potential of disparity. P300.

## INTRODUCCIÓN

Los laboratorios farmacéuticos comercializan cada año nuevos medicamentos. Pero antes de su venta, necesitan pasar por estudios de control para asegurar que tienen las propiedades terapéuticas esperadas y que sus efectos secundarios no comportan un riesgo innecesario para la salud de quien los tomará. Así, cuando un medicamento sale al mercado, lleva incluido en el prospecto, entre otras informaciones, cuáles son sus indicaciones, la dosis terapéutica a utilizar y cuáles son los efectos secundarios que pueden aparecer después de su toma. Asimismo, la investigación sobre las propiedades de cualquier medicamento puede continuar con posterioridad a su comercialización, lo que puede ayudar a su mejor utilización.

Una parte de los medicamentos que se distribuyen pueden adquirirse sin receta médica, circunstancia que comporta que haya poco control en su uso. En general, las propiedades de estos productos de libre adquisición hacen que su mal uso no suponga un riesgo importante para la salud del individuo.

Los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> –comúnmente llamados antihistamínicos– son componentes que se encuentran en varios medicamentos prescritos para el tratamiento sintomático de las reacciones alérgicas, los resfriados y para el tratamiento del insomnio. Muchos estudios han puesto de manifiesto que, a parte

de sus propiedades terapéuticas, los antihistamínicos también producen efectos secundarios [1]. La clorfeniramina, un antihistamínico todavía hoy muy utilizado, ha sido objeto de numerosos estudios referentes tanto a sus propiedades terapéuticas como a los efectos secundarios asociados a su toma. Entre estos últimos, se le ha atribuido causar somnolencia y disminuir el nivel de alerta, por lo que se recomienda no realizar tareas peligrosas o que requieran niveles altos de alerta al estar bajo sus efectos.

Este trabajo se ha dedicado a revisar los efectos adversos de los antihistamínicos sobre el sistema nervioso central (SNC), y destacan especialmente los producidos por la clorfeniramina, utilizada habitualmente en preparados para el tratamiento de los síntomas de alergias, gripes y resfriados.

## HISTAMINA

La histamina es un mediador químico del grupo de las aminas biogénicas [2], descrita por primera vez, en 1906, por Windaw y Voght. En el organismo humano se elabora por la descarboxilación del aminoácido L-histidina, principalmente en mastocitos y basófilos [3-5], y en neuronas del SNC [6] y periférico (SNP) [7]. Sus acciones sobre el organismo humano son diversas, y dependen del tejido donde se libera y del receptor al que se une [8,9]. Por un lado, actúa en reacciones inmunológicas ante la presencia de antígenos [10], reacciones que pueden ser exageradas, o hiperérgicas, como sucede en las alergias [11-13]. Por otro lado, actúa como intermediaria en procesos de reacción ante traumas o lesiones de tejidos y modula los receptores nociceptivos [14]. Finalmente, actúa como neurotransmisor, y se implica en el mantenimiento de la vigilia [15-18] y en la regulación del ciclo sueño-vigilia [17,19].

Actualmente se conocen tres tipos de receptores para la histamina: los receptores H<sub>1</sub>, los H<sub>2</sub> y los H<sub>3</sub> [9]. En relación con los receptores H<sub>1</sub>, se ha observado que su estimulación provoca la contracción de la musculatura lisa del sistema gastrointestinal (p. ej., intestinos), del sistema respiratorio (p. ej., bronquios),

Recibido: 07.12.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 20.02.02.

<sup>a</sup> Laboratorio de Neuropsicología. IDIBAPS. <sup>b</sup> Grupo de Drogodependencias y Psicofarmacología. <sup>c</sup> Laboratorio de Neurodinámica. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep M. Serra-Grabulosa. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Universitat de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Passeig de la Vall d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. Fax: +34933 121 584. E-mail: jserra@psi.ub.es

Agradecimientos. Este estudio ha sido subvencionado por el Institut Català de Seguretat Viària de la Generalitat de Catalunya. A Anna M. Casals i Gonzalo, por la revisión de este trabajo.

© 2002, REVISTADENEUROLOGÍA

del sistema genitourinario (p. ej., vejiga), así como la distensión de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. La estimulación de los receptores  $H_1$  del cerebro también es necesaria para el mantenimiento de la vigilia [17]; en los humanos se concentra mayoritariamente en el córtex frontal, temporal y parietal, y en el tálamo, según se ha podido determinar con la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) y en estudios *post mortem* [20].

Con relación a los receptores  $H_2$ , se ha observado que su estimulación provoca la liberación de ácidos por parte de la mucosa gástrica del estómago, la vasodilatación de las fibras lisas del sistema vascular [3] y la modulación de la acción de linfocitos T, neutrófilos y eosinófilos, en el sistema inmunológico [9]. Se ha observado también que los receptores  $H_2$  del encéfalo intervienen en el mantenimiento de la vigilia, aunque en menor grado que los receptores  $H_1$  [17]. Los receptores  $H_2$  se encuentran distribuidos en las capas superficiales del córtex cerebral, concentrados sobre todo en los córtex temporal e insular, aunque también se encuentran en los ganglios basales (núcleos caudado, putamen y accumbens), en el tálamo y el hipotálamo, como se desprende de estudios *post mortem* [21]. Finalmente, los receptores  $H_3$  se localizan en la musculatura lisa bronquial [9] y en los segmentos lateral y medio del globo pálido, en los núcleos caudado y putamen, en el hipocampo, en las capas externas de los córtex frontal y límbico, y, en menor cantidad, en los córtex temporal e insular [9,21]. Su función principal consiste en actuar como receptores presinápticos para regular la síntesis y la liberación de la histamina [3,21-24].

## PROPIEDADES TERAPÉUTICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos se utilizan en algunos casos para tratar el insomnio [25], pero preferentemente se emplean para el tratamiento sintomático de diversas reacciones alérgicas y de los resfriados [3,25,26].

Ahora bien, hay que tener en cuenta que, además de sus propiedades terapéuticas, los antagonistas  $H_1$  tienen efectos secundarios [1,25-28], por lo que se recomienda no realizar tareas peligrosas o que requieran niveles altos de alerta al estar bajo sus efectos (p. ej., la conducción de vehículos) [29,30]. Los efectos secundarios más habituales son: fatiga, somnolencia, disminución de la alerta, vértigo, dolor de cabeza, insomnio, nerviosismo, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarreas y sequedad de boca [1,25,31], con mayor o menor intensidad según el individuo y el antihistamínico tomado. Además, la utilización de antihistamínicos durante el embarazo puede ser un factor de riesgo para el buen desarrollo del feto [32-34].

## ANTIISTAMÍNICOS DE PRIMERA Y DE SEGUNDA GENERACIÓN

En la década de los ochenta se demostró que los efectos de los antihistamínicos sobre el SNC eran independientes de los efectos sobre el SNP [35], y, desde ese momento, comenzaron a elaborarse antagonistas de los receptores  $H_1$  más potentes en el SNP y con menos efectos secundarios sobre el SNC. Los nuevos antihistamínicos, llamados de segunda generación, mejoraron las propiedades terapéuticas en relación con algunos trastornos y redujeron los efectos secundarios sobre el SNC, en especial los sedantes, como la aparición de somnolencia diurna y la disminu-

ción del nivel de alerta [1,36-38]. El hecho de que los antihistamínicos de segunda generación no presenten tantos efectos secundarios sobre el SNC como los de primera se debe a que tienen menos capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, de interaccionar con los receptores  $H_1$  del SNC [39-42]. Además, se ha demostrado en estudios *in vitro* que esta mejora no puede atribuirse a diferencias de afinidad de los antihistamínicos de segunda generación, entre los receptores centrales y los periféricos [43].

Actualmente no existe ningún antagonista de los receptores  $H_1$  que no presente efectos secundarios sobre el SNC [1], ya que si bien los efectos secundarios de los antihistamínicos de segunda generación sobre el SNC son menores, no se ha conseguido todavía eliminarlos completamente [44]. Así, Gaillard et al [45] constataron que los sujetos que estaban bajo los efectos de la terfenadina y la loratadina presentaban un mayor tiempo de reacción en la identificación de estímulos visuales relevantes (designados), efecto que se atribuyó a una menor capacidad de concentración, con relación a aquellos individuos que no tomaron ninguna sustancia. La gran heterogeneidad de los antihistamínicos de segunda generación, las diferencias de sensibilidad a los mismos entre los individuos y la dosis utilizada son factores que debemos considerar cuando hablamos de los efectos secundarios sobre el SNC de estos antihistamínicos [46].

Pero el desarrollo de los antihistamínicos de segunda generación no ha impedido que todavía se utilicen algunos de primera, como la clorfeniramina [26]; ésta presenta potentes efectos antagonistas sobre los receptores  $H_1$ , y aunque provoca sedación, este efecto es menor que el producido por otros antihistamínicos [9]. Hasta hoy se han realizado numerosos estudios con la clorfeniramina para llegar a conocer sus aplicaciones y evaluar los efectos secundarios sobre el SNC.

## CLORFENIRAMINA

La clorfeniramina es un antagonista de los receptores  $H_1$  de primera generación que pertenece al grupo de las alquilaminas [27]. Se presenta en forma de polvo cristalino blanco, inodoro y amargo. Es soluble, en una proporción de 1 a 4 (en agua) y de 1 a 10 (en alcohol), con un pico en su concentración plasmática de aproximadamente dos horas después de su ingestión y una semivida de 12-15 horas. Se puede administrar por vía oral, ya sea en forma de jarabe, de elixir o de comprimidos, o por vía parenteral [25]. Presenta actividad antimuscarínica [47] y se ha observado que tomarla de forma continuada provoca tolerancia, que se manifiesta entre los 7 y los 21 días después de iniciarse el tratamiento, sin que se pueda contrarrestar con un aumento de la dosis [48]. La acción antihistamínica de la clorfeniramina reside en el isómero óptico dextro (+) *oD*-clorfeniramina [49]. En la composición de medicamentos, la clorfeniramina se utiliza principalmente en la forma racémica (maleato de clorfeniramina), aunque también hay medicamentos que contienen *D*-clorfeniramina [26].

La forma de administración más habitual es la oral, y la posología varía según el compuesto utilizado, el motivo de prescripción y la edad de quien la toma. Para mayores de 12 años, el maleato de clorfeniramina suele administrarse en una dosis máxima de 24 mg/día, y lo más habitual son 4 mg cada 4-6 horas. El isómero *D*-clorfeniramina es un antihistamínico más potente que la forma racémica, por lo que las dosis son menores, con un máximo de 12 mg/día; se administran habitualmente 2 mg cada

4-6 horas, o bien 4 mg cada 8 horas. En edades inferiores a 12 años, tanto en el caso del maleato de clorfeniramina como en el de la D-clorfeniramina, las dosis se reducen [25]. Respecto al intervalo de administración, se ha sugerido que podría espaciarse más, ya que los niveles de concentración máximos de clorfeniramina en plasma (2-3 horas después) no coinciden con los niveles máximos de ocupación de los receptores H<sub>1</sub> plasmáticos (8-12 horas después) [50].

### PROPIEDADES TERAPÉUTICAS DE LA CLORFENIRAMINA

El uso con finalidades terapéuticas de la clorfeniramina data de 1951 [51] y, desde entonces, se utiliza en el tratamiento de diversos trastornos, especialmente reacciones alérgicas. Los resultados de los estudios realizados han puesto de relieve que, tanto sola [52] como en combinación con la cimetidina [53], antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, es útil para aliviar los síntomas del resfriado [54,55], así como para tratar la urticaria idiopática crónica. Asimismo, Grant et al [56] constataron que su eficacia en esta reacción era menor que la terfenadina, un antagonista H<sub>1</sub> de segunda generación. Independientemente, otros trabajos [57-60] utilizaron con éxito la clorfeniramina en la supresión de las reacciones de escozor e inflamación de la piel provocadas por la liberación de histamina, aunque en algunos casos [57,58] se mostró menos eficaz que algunos de los antihistamínicos de segunda generación. La urticaria dermatográfica es otra reacción alérgica en la que se ha observado que la clorfeniramina tiene efectos terapéuticos [61], aunque se ha demostrado que otros antihistamínicos son más eficaces en el tratamiento de este trastorno, como sucede, por ejemplo, con el astemizol [62], un antagonista de los receptores H<sub>1</sub> de segunda generación. Se ha comprobado, igualmente, que la clorfeniramina mejora la broncoconstricción de los asmáticos, y aumenta el flujo espiratorio forzado [63,64], aunque se obtuvieron mejores resultados con la utilización de la terfenadina y la cetirizina (antagonistas H<sub>1</sub> de segunda generación). Finalmente, la clorfeniramina también se ha mostrado relativamente eficaz en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica [65-67]. En la actualidad, la clorfeniramina se usa en el tratamiento sintomático de los resfriados, catarros, procesos gripales y diversas reacciones alérgicas [26].

### EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA CLORFENIRAMINA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Al igual que otros antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> de primera generación, la clorfeniramina presenta efectos secundarios adversos [1,25,31,68]. Por un lado, provoca somnolencia diurna, comprobada a partir de medidas tanto subjetivas [69-74] como objetivas [18,75], si bien existen otros trabajos en los que, tras utilizar pruebas subjetivas, no se han observado los mismos efectos [57,75-77]. Las diferencias observadas no dependen únicamente de la dosis utilizada, ya que no existe una relación lineal clara entre dosis y efectos.

Se ha comprobado asimismo que la toma de clorfeniramina causa un aumento en el número de errores en tareas de coordinación visuomotora [69] y en la detección de estímulos visuales relevantes (designados) [18] y auditivos [18,78]. Además, también se ha observado que puede aumentar el tiempo de reacción visual [78], aunque no hay unanimidad en este punto [70,71].

En cuanto a la atención auditiva humana, se ha constatado que la toma de clorfeniramina la altera, como se desprende de diversos estudios. En primer lugar, su toma produce un aumento de la latencia del potencial evocado ERP (del inglés, *event-related brain potential*) auditivo P300 [73,79], que se asocia a la velocidad de procesamiento cerebral [80] y a la capacidad de discriminación voluntaria de los estímulos relevantes [81]. En segundo lugar, produce una disminución de la amplitud de la MMN (del inglés, *mismatch negativity*), un potencial que refleja un mecanismo sensorial preatencional de detección de cambios en los estímulos circundantes al sujeto [82]. Recientemente se ha comprobado que su toma también altera la capacidad de atención selectiva, e incrementa la posibilidad de cometer errores, sin que subjetivamente haya indicadores de ello, hecho que puede producir un incremento del riesgo de sufrir accidentes en situaciones en las que la correcta atención a los estímulos auditivos sea importante [83].

Se ha observado también que la clorfeniramina provoca convulsiones, sobre todo en el período de desarrollo, por lo que no se recomienda su administración en pacientes epilépticos, especialmente en niños y niñas de edad preescolar [84].

Finalmente, en un trabajo de Shanon et al [77], y a diferencia de otros, encontraron que la clorfeniramina no altera la memoria auditiva a corto plazo (VADS, del inglés *Visual Aural Digit Span*), ni la memoria visual, ni el razonamiento lógico (*Grammatical Transformation Test*), ni la coordinación motora (*Finger Tapping Test*), así como tampoco la integración visuomotora (*Grooved Pegboard Test-Wisconsin Version*).

### CONCLUSIONES

La clorfeniramina es un antihistamínico de primera generación que se utiliza todavía en medicamentos prescritos para el tratamiento sintomático de resfriados, gripes y alergias. Aunque tradicionalmente se ha considerado como una sustancia con pocos efectos sedantes, los estudios revisados en este trabajo sugieren que el término sedante es demasiado difuso para utilizarlo como referente de los efectos secundarios de la sustancia sobre el SNC. La utilización de diversas pruebas neuropsicológicas y de la técnica de los PE ha puesto de manifiesto que la toma de clorfeniramina altera diversos aspectos atencionales. Además, algunos de estos efectos secundarios no se acompañan de indicadores subjetivos (p. ej., somnolencia), lo que supone un incremento del riesgo de accidentes en determinadas tareas. Por ello, creemos que los medicamentos que la utilizan deberían ser más explícitos en sus indicaciones y efectos secundarios; además, progresivamente, la clorfeniramina debería sustituirse por otros antihistamínicos igual de eficaces pero con menores efectos secundarios sobre el SNC, como han demostrado ser algunos antihistamínicos de segunda generación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Simons FER. H<sub>1</sub>-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Safety* 1994; 10: 350-80.
2. Schwartz JH. Chemical messengers: small molecules and peptides. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. Amsterdam: Elsevier Science Publishing; 1991. p. 213-24.
3. Cooper DG, Young RC, Durant GJ, Ganellin CR. Histamine receptors. In Hansch C, Sammes PG, Taylor JB, eds. *Comprehensive medicinal chemistry. The rational design, mechanistic study and therapeutic application of chemical compounds. Membranes & Receptors*. Oxford: Pergamon Press; 1990. p. 323-421.

4. Oehling A. Mediadores y células que participan en las reacciones por hipersensibilidad inmediata. In Oehling A, ed. *Alergología e inmunología clínica*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1995. p. 93-110.
5. Church MK, Bradding P, Walls AF, Okayama Y. Human mast cells and basophils. In Key AB, ed. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 149-70.
6. Schwartz JC, Garbarg M, Pollard H. Handbook of Physiology, the Nervous System. In Bloom FE, Mountcastle WB, Geiger SR, eds. Vol. IV: Intrinsic regulatory systems of the brain. Bethesda: American Physiological Society; 1986. p. 257-316.
7. Happola O, Soynila S, Paivarinta H, Panula P, Eranko O. Histamine-immunoreactive cells in the superior cervical ganglion and in the coeliac-superior mesenteric ganglion complex of the rat. *Histochemistry* 1985; 82: 1-3.
8. Hill S. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 45-83.
9. Simons FER. Histamine and histamines. In Key AB, ed. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 421-38.
10. Kay AB. Concepts of allergy and hypersensitivity. In Key AB, ed. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 23-35.
11. Oehling A. Alergia, anafilaxia y atopía. *Inmunidad. Inmunogenética*. In Oehling A, ed. *Alergología e inmunología Clínica*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1995. p. 3-12.
12. Sanz ML. Fundamentos de la respuesta alérgica. In Oehling A, ed. *Alergología e inmunología clínica*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1995. p. 13-24.
13. Pardo FJ. Morfología de las reacciones alérgicas. In Oehling A, ed. *Alergología e inmunología clínica*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1995. p. 125-38.
14. Jessell TM, Kelly DD. Pain and analgesia. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1991. p. 385-99.
15. Gaillard JM, Nicholson AN, Pascoe PA. Neurotransmitter systems. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. London: WB Saunders; 1989. p. 202-12.
16. Monti JM. Efectos de la acetilcolina y de las aminas biógenas sobre el sueño y la vigilia. In Buena-Casal G, Navarro JF, eds. *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos*. Madrid: Siglo Veintiuno; 1990. p. 79-103.
17. Monti JM. Involvement of histamine in the control of the waking state. *Life Sci* 1993; 53: 1331-8.
18. 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.
19. Nicholson AN, Pascoe PA, Stone BM. Histaminergic systems and sleep: studies in man with H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antagonists. *Neuropharmacology* 1985; 24: 245-50.
20. Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, Hatazawa J, Iwata R, Ishiwata K, et al. Mapping of histamine H<sub>1</sub>-receptors in the human brain using [<sup>11</sup>C]pyrilamine and positron emission tomography. *J Neurochem* 1992; 59: 128-36.
21. Martínez-Mir MI, Pollard H, Moreau J, Arrang JM, Ruat M, Traiffort E, et al. Three histamine receptors (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Res* 1990; 526: 322-7.
22. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H<sub>3</sub>) of histamine receptor. *Nature* 1983; 302: 832-7.
23. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H<sub>3</sub>-receptors. *Neuroscience* 1987; 23: 149-57.
24. Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JC, Lecomte JM, Pollard H, Robba M, et al. Highly potent and selective ligands for histamine H<sub>3</sub>-receptors. *Nature* 1987; 327: 117-23.
25. Martindale W. *Antihistamines. The Extra Pharmacopeia*. London: Pharmaceutical Press; 1996. p. 427-56.
26. *Vademécum Internacional*. Madrid: Medicom; 2001.
27. Simons FER. H<sub>1</sub>-receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 845-61.
28. Tagliatalata M, Timmerman H, Annunziato L. Cardiotoxic potential and CNS effects of first-generation antihistamines. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 52-6.
29. Betts T, Markman D, Debenham S, Mortiboy D, McKeivitt T. Effects of two antihistamine drugs on actual driving performance. *Br Med J* 1984; 288: 281-2.
30. Estelle F, Simons R. H<sub>1</sub>-receptor antagonists: safety issues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 481-8.
31. Wyngaarden JB, Seevers MH. The toxic effects of antihistaminic drugs. *JAMA* 1951; 145: 277-82.
32. Greenberger P, Patterson R. Safety of therapy for allergic symptoms during pregnancy. *Ann Intern Med* 1978; 89: 234-7.
33. Aseton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451-5.
34. Zierler S, Purohit D. Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasia. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 192-6.
35. Levander S, Hägermark Ö, Stahle M. Peripheral antihistamine and central sedative effects of three H<sub>1</sub>-receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 523-9.
36. Horak F, Stubner UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. *Drug Safety* 1999; 20: 385-401.
37. De Roeck J, Cluydts R, Herman P. Effects of antihistamines on daytime alertness. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 179.
38. McQuade RD, Richlan K, Duffy RA, Chipkin RE, Barnett A. In vivo binding properties of non-sedating antihistamines to CNS histamine receptors. *Drug Dev Res* 1990; 20: 301-6.
39. Nicholson AN. Antihistamines and sedation. *Lancet* 1983; 2: 211-2.
40. Nicholson AN. New antihistamines free of sedative side-effects. *TIPS* 1987; 8: 247-9.
41. Pechadre JC, Vernay D, Trolese JF, Bloom M, Dupont P, Rihoux JP. Comparison of the central and peripheral effects of cetirizine and terfenadine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 255-9.
42. Zhang MQ, Ter Laak AM, Timmerman H. Structure-activity relationships within a series of analogues of the histamine H<sub>1</sub>-antagonist terfenadine. *Eur J Med Chem* 1993; 28: 165-73.
43. Ter Laak AM, Donné-Op den Kelder GM, Bast A, Timmerman H. Is there a difference in the affinity of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonists for CNS and peripheral receptors? An in vitro study. *Eur J Pharmacol* 1993; 232: 199-205.
44. Walsh GM, Annunziato L, Frossard N, Knol K, Levander S, Nicolas JM, et al. New insights into the second generation antihistamines. *Drugs* 2001; 61: 207-36.
45. Gaillard AWK, Gruisen A, Jong R. The influence of antihistamines on human performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 249-53.
46. Mattila MJ, Paakkari I. Variations among non-sedating antihistamines: are there real differences? *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 85-93.
47. Ryan JR, McMahon FG, Vargas R, Gotzkowsky S. Antimuscarinic activity of terfenadine (T), chlorpheniramine (C), atropine (A) and placebo (P) in normal volunteers. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 190.
48. Taylor RJ, Long WF, Nelson HS. The development of subsensitivity to chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 103-7.
49. 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.
50. Yasuda SU, Wellstein A, Likhari P, Barbey JT, Woosley RL. Pharmacodynamics and drug action. Chlorpheniramine plasma concentration and histamine H<sub>1</sub>-receptor occupancy. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 210-20.
51. Rumore MM. Clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 701-7.
52. Gale AE, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR. A comparison of acrivastine versus chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Int Med Res* 1989; 17: 25-7B.
53. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CTC, Hindley F, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 81-8.
54. Howard JC, Kantner TR, Lilienfield LS, Princiotta JV, Krum RE, Crutcher JE, et al. Effectiveness of antihistamines in the symptomatic management of the common cold. *JAMA* 1979; 242: 2414-7.
55. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G. Cardiovascular effects of a chlorpheniramine/paracetamol combination in hypertensive patients who were sensitive to the pressor effect of pseudoephedrine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 360-2.
56. Grant JA, Bernstein DI, Buckley CE, Chu T, Fox RW, Rocklin RE, et al. Double-blind comparison of terfenadine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 574-9.
57. 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.
58. Simons FER, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 540-7.
59. Charlesworth EN, Massey WA, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM. Effect of H<sub>1</sub>-receptor blockade on the early and late response to cutaneous allergen challenge. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 964-70.

60. Friedman BS, Santiago ML, Berkebile C, Metcalfe DD. Comparison of azelastine and chlorpheniramine in the treatment of mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 520-6.
61. Kaur S, Greaves M, Eftekhari N. Factitious urticaria (dermographism): treatment by cimetidine and chlorpheniramine in a randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1981; 104: 185-90.
62. Krause LB, Shuster S. A comparison of astemizole and chlorpheniramine in dermographic urticaria. *Br J Dermatol* 1985; 112: 447-53.
63. Popa VT. Bronchodilating activity of an H<sub>1</sub> blocker, chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 54-63.
64. Wood-Baker R, Holgate ST. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H<sub>1</sub>-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1005-14.
65. Wong L, Hendeles L, Weinberger M. Pharmacologic prophylaxis of allergic rhinitis: relative efficacy of hydroxyzone and chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 223-8.
66. Simons FER, Luciuk GH, Simons KJ. Pharmacokinetics and efficacy of chlorpheniramine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 376-81.
67. Weiler JM, Donnelly A, Campbell BH, Connell JT, Diamond L, Hamilton LH, et al. Multicenter, double-blind, multiple-dose, parallel-groups efficacy and safety trial of azelastine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 801-11.
68. Helling DK, Milavetz G. Nonprescription drug screening: chlorpheniramine maleate. *Am J Pharm* 1986; 26: 31-3.
69. Clarke CH, Nicholson AN. Performance studies with antihistamines. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 31-5.
70. 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.
71. 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.
72. Chapman PH, Rawlins MD. A randomized single-blind study of astemizole and chlorpheniramine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 593.
73. Meador KJ, Loring DW, Thompson EE, Thompson WO. Differential cognitive effects of terfenadine and chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 322-5.
74. 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.
75. 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.
76. Millet VM, Dreisbach M, Bryson YJ. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine, and chlorpheniramine. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 1-4.
77. 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.
78. 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.
79. 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: 235.
80. Pritchard WS. Psychophysiology of P300. *Psychol Bull* 1981; 89: 506-40.
81. Parasuraman R, Beatty J. Brain events underlying detection and recognition of weak sensory signal. *Science* 1980; 210: 80-3.
82. Serra-Grabulosa 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.
83. 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.
84. Yokoyama H, Iinuma K, Yanai K, Watanabe T, Sakurai E, Onodera K. Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H<sub>1</sub> antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography. *Method Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15: 183-8.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS DEL ANTIHISTAMÍNICO CLORFENIRAMINA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Resumen.** *Objetivo.* El objetivo del presente trabajo es revisar las principales investigaciones centradas en la evaluación de los efectos secundarios del antihistamínico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central (SNC). *Desarrollo.* Los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, usados habitualmente en el tratamiento de los síntomas de alergias y resfriados, presentan múltiples efectos secundarios adversos sobre el SNC. Causan somnolencia diurna, disminuyen el rendimiento en tareas de coordinación visuomotora y dificultan la detección de estímulos target auditivos en tareas de atención sostenida. Además, mediante la utilización de potenciales evocados (PE), se ha observado que la histamina altera el sistema atencional auditivo. Provoca un aumento de la latencia de P300, un PE relacionado con la capacidad voluntaria de discriminación de los estímulos relevantes, una disminución de la amplitud de MMN (mismatch negativity), un PE que refleja un mecanismo preatencional de detección automática de los cambios acústicos en el entorno, y altera la capacidad de atención selectiva, reflejada en una disminución de la amplitud de PN (processing negativity). *Conclusiones.* Los estudios realizados han puesto de relieve que la clorfeniramina presenta importantes efectos secundarios en el SNC, algunos sin que el sujeto tenga indicadores subjetivos de ello (p. ej., atención selectiva); ello la convierte en una sustancia de riesgo en determinadas situaciones. Las características de estos efectos adversos deben servir para revisar la prescripción de la clorfeniramina y para estimular la búsqueda de otras sustancias con iguales efectos terapéuticos y menores efectos secundarios sobre el SNC. [REV NEUROL 2002; 34: 1178-82] **Palabras clave.** Antihistamínicos. Atención. Clorfeniramina. MMN. PN. Potencial de disparidad. P300. Sistema auditivo humano.

#### EFEITOS SECUNDÁRIOS DO ANTI-HISTAMÍNICO CLORFENIRAMINA SOBRE O SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Resumo.** *Objetivo.* O objetivo do presente trabalho é rever os principais estudos centrados na avaliação dos efeitos secundários do anti-histamínico clorfeniramina sobre o sistema nervoso central (SNC). *Desenvolvimento.* Os antagonistas dos receptores H<sub>1</sub> da histamina, habitualmente utilizados no tratamento dos sintomas de alergias e constipações, apresentam múltiplos efeitos secundários adversos sobre o SNC. Causa sonolência diurna, diminui o rendimento em tarefas de coordenação oculo-motora e dificulta a detecção de estímulos target em tarefas de atenção sustida. Além disso, mediante a utilização de potenciais evocados (PE), observou-se que altera o sistema atencional auditivo. Provoca um aumento da latência do P300, um PE relacionado com a capacidade voluntária de discriminação dos estímulos relevantes, uma diminuição da amplitude de mismatch negativity (MMN), um PE que reflecte um mecanismo pré-atencional de detecção automática das alterações acústicas no meio ambiente, e altera a capacidade de atenção selectiva, que se reflecte numa diminuição da amplitude de processing negativity (PN). *Conclusões.* Os estudos realizados evidenciaram que a clorfeniramina apresenta importantes efeitos secundários no SNC, alguns sem que o doente tenha indicadores subjectivos do mesmo (por exemplo: atenção selectiva), o que a torna numa substância de risco para determinadas situações. As características destes efeitos adversos devem servir para rever a prescrição da clorfeniramina, e para estimular a pesquisa de outras substâncias com iguais efeitos terapéuticos e menores efeitos secundários sobre o SNC. [REV NEUROL 2002; 34: 1178-82] **Palavras chave.** Anti-histamínicos. Atenção. Clorfeniramina. MMN. PN. Potencial de disparidade. P300. Sistema auditivo humano.