

Artículos originales

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

1- Experiencia en el Estudio del Síndrome del Cromosoma X Frágil



Patricia Cuenca Berger

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Profesora Asociada, Instituto de Investigaciones en Salud, Escuela de Biología y Programa Institucional de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica.

Otro trabajo de su autoría: Morales F, Cuenca P, Del Valle G, Brian R Sittenfeld M, Montoya O, Ashizawa T, Rosa A, Johnson K. Miotonias congénitas: A propósito de una familia costarricense afectada por la enfermedad de Thomsen. *Neuroeje*, 17:82-86, 2004.

Resumen

El síndrome del cromosoma X frágil es una discapacidad relativamente común. Es un ejemplo de un nuevo tipo de mecanismo de mutación conocido como mutaciones inestables, tripletas repetidas o amplificación del ADN. Este síndrome es la principal causa de retraso mental hereditario. En este trabajo se informa sobre un estudio prospectivo de personas clínicamente afectadas que se realizó con el fin de confirmar su diagnóstico mediante métodos moleculares (*Southern blot* y PCR) y llevar a cabo el tamizaje en cascada del resto de la familia para ofrecerles asesoramiento genético seguro y confiable. Más de la mitad de los pacientes estudiados resultaron negativos para la mutación de FRAXA, lo cual demuestra las dificultades que tienen los médicos para diagnosticar este síndrome. La razón para esto puede ser el hecho de que el fenotipo es muy sutil, sobre todo en niños que no han llegado todavía a la pubertad. El tamizaje en cascada y el asesoramiento genético son la única alternativa disponible para prevenir este retraso mental en Costa Rica.

A partir de 1991 quedó establecido que las mutaciones inestables son responsables de un número creciente de enfermedades genéticas neurológicas.¹ Estas tienen lugar cuando tres nucleótidos repetidos en tándem se presentan en una cantidad mayor a la normal en el gen involucrado, lo que produce alteración en la función génica, la cual se puede reflejar en un metabolismo anormal de los ácidos ribonucleicos (ARN) o en la ausencia o producción anormal de la proteína. Como consecuencia de esto se produce una enfermedad neurológica o multisistémica, que depende del gen afectado.^{2,3}

Hasta el momento se descubrieron veinte tipos de enfermedades por esta causa y no sería raro que en el futuro se continúen descubriendo otras. Existen tres tipos, aquellas causadas por repeticiones del trinucleótido CAG (citosina, adenina, guanina), localizadas en regiones codificantes de los genes, lo que causa la producción de proteínas con un segmento más largo del aminoácido glutamina. A este grupo pertenecen la enfermedad de Huntington, las ataxias espinocerebelares de tipos 1, 2, 3 y 6, la atrofia muscular y bulbar, la atrofia dentatorubral-palidoluisiana y la paraplejía espástica pura autosómica dominante. Se caracterizan por presentar pérdida neuronal progresiva en diferentes regiones del sistema nervioso. También existe el grupo en el que la tripleta que se repite puede variar de

un gen a otro, pero tienen en común el hecho de que la repetición se localiza en una región no codificante de los genes, ya sea en un intrón, o en los extremos 3' o 5' del gen respectivo. A este grupo pertenecen la ataxia de Friedrich, el síndrome del cromosoma X frágil tipo A, el síndrome del cromosoma X frágil tipo E, la distrofia miotónica tipo 1 y otras.

La enfermedad de este origen y de mayor prevalencia es el síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA), primera causa de retraso mental hereditario, descrita en Costa Rica por primera vez en 1986 por Castro Volio y Cuenca Berger;⁴ afecta a aproximadamente el 6% de la población costarricense con retraso mental grave, principalmente varones.⁵ La base genética del FRAXA se descubrió en 1991, y resultó ser una expansión del trinucleótido CGG en el extremo 5' no codificante del gen para el retraso mental familiar tipo 1, FMR1, localizado cerca del extremo distal del brazo largo del cromosoma X, en Xq27.3.⁶ Para el gen FMR1, las personas sanas portan entre 7 y 59 repeticiones; los portadores de premutaciones, entre 60 y 230 repeticiones, y los pacientes con retraso mental poseen más de 230 trinucleótidos CGG, o sea la mutación completa.

El FRAXA presenta el fenómeno de anticipación genética, es decir, conforme se transmite de una generación a la siguiente, aumenta la magnitud del retraso mental.⁷ Segrega como dominante, de ahí que se encuentren muchas personas afectadas en la misma familia. La única manera de evitar la recurrencia de nuevos casos es a través de la modificación de los patrones reproductores o de la utilización del diagnóstico prenatal y el aborto selectivo. En ambos casos, el asesoramiento genético adecuado y oportuno es un requisito indispensable; a su vez, esto es posible si se cuenta con el diagnóstico preciso de la mutación tanto en los afectados como en los miembros familiares portadores y asintomáticos. Es por esta razón, con miras a la prevención primaria o secundaria, que hacemos diagnóstico molecular de la mutación inestable que causa esta discapacidad, no solamente para confirmar la sospecha clínica sino fundamentalmente para detectar las personas portadoras y poder brindarles el asesoramiento genético que les permita adquirir la capacidad de escoger la mejor opción reproductiva de acuerdo con sus propios valores y creencias.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo no aleatorio de familias en las que se detectó al menos una persona que se sospecha afectada por la enfermedad y que llama la atención sobre el resto de la familia (un caso índice o probando). Una vez confirmada la enfermedad en esta persona se le ofrece asesoramiento genético a la familia nuclear y extensa, y la posibilidad de detección de personas portadoras sanas que consienten voluntariamente en hacerse el estudio molecular (tamizaje en cascada). Las técnicas moleculares se realizan con las enzimas de restricción necesarias y las sondas específicas para hacer hibridaciones de *Southern* y con los iniciadores apropiados para hacer la reacción en cadena de la polimerasa, de manera de cuantificar el número de tripletas repetidas. En el gen FMR1 se analizaron la región 5' no codificante, la cantidad de repeticiones de la tripleta CGG y el estado de metilación, utilizando la sonda STB12.3 y las enzimas

de restricción Hind III, o EcoRI y EagI de acuerdo con el protocolo de Rousseau y col.⁸ Se utilizó la PCR radiactiva para afinar el diagnóstico de aquellos casos que aparecieron normales en la hibridación de *Southern*.⁹ El asesoramiento genético se realiza en acuerdo con estándares internacionales, con abundante material audiovisual y escrito para asegurar la mejor calidad y suficiente cantidad de información para las familias, de acuerdo con su entorno psicosocial y educativo.

Resultados

Se estudiaron 93 personas, entre pacientes y familiares, distribuidos de la siguiente manera:

- En un primer grupo de once familias (más de dos individuos emparentados) se llevó a cabo el análisis molecular en 71 individuos. En cinco de las familias la mutación en el gen FMR1 está segregando: con 15 individuos afectados por retraso mental y mutación completa (más de 230 repeticiones de la tripleta CGG), 15 con premutaciones (portadores sanos) y 16 normales. En las otras 6 familias se estudiaron 25 personas, en ninguna de ellas se encontró la mutación. En una de estas familias los cuatro probandos nos llegaron con diagnóstico citogenético del síndrome del cromosoma X frágil.

- En un segundo grupo, constituido por dos parejas hermano-hermano, una pareja de primos hermanos y la última por el probando y su madre, los ocho individuos resultaron normales.

- Finalmente, en el tercer grupo, integrado por catorce niños referidos por retraso mental, solamente se encontró una niña con la mutación completa.

En los tres grupos los probandos tenían diagnóstico clínico presuntivo del síndrome del cromosoma X frágil.

Discusión

El diagnóstico preciso de la mutación inestable asociada a FRAXA permitió detectar sin ambigüedad las personas clínicamente afectadas y las portadoras sanas. De esta manera se pudo demostrar que el valor del diagnóstico clínico presuntivo no es muy bueno, lo cual es coherente con el hecho de que el cuadro clínico es sumamente inespecífico, particularmente en los niños antes de la adolescencia, y la mayoría de ellos son clasificados como casos de retraso mental de origen desconocido. Esto es una realidad no solo en Costa Rica, sino también en la mayoría de los países desarrollados. Por tratarse de una enfermedad relativamente nueva para la mayoría de los médicos, el cuadro clínico tan sutil suele pasar inadvertido para muchos de ellos, por lo que con frecuencia ignoran al paciente afectado o refieren indiscriminadamente a todos los niños con retraso mental para análisis molecular. La alternativa de diagnosticar FRAXA mediante la búsqueda de la fragilidad en el cromosoma X dejó de ser válida desde que se desarrollaron los métodos moleculares, debido a que el estudio citogenético puede arrojar falsos negativos o falsos positivos; los falsos negativos por fallas en la técnica de cultivo de los linfocitos y los falsos positivos porque en la región cromosómica cercana existen otros sitios frágiles que pueden confundirse, uno de los cuales también causa retraso mental (FRAXE). Esto último puede explicar el resultado molecular negativo para FRAXA encontrado en este estudio en la familia con cuatro niños afectados por retraso mental, los cuales fueron referidos como citogenéticamente positivos. Estos niños también resultaron negativos en el análisis molecular para el síndrome FRAXE. El diagnóstico citogenético es menos preciso y es muy laborioso, por lo que en nuestro laboratorio decidimos estudiar los pacientes con diagnóstico presuntivo de FRAXA únicamente con los métodos moleculares. Sin embargo, hace 15 años solamente existía la opción del estudio citogenético y nosotros encontramos que 6% de los niños con retraso mental de origen desconocido en una escuela de enseñanza especial de San José portaban el sitio frágil en el cromosoma X.^{3,4}

De acuerdo con la experiencia práctica de al menos cuatro

estudios en diferentes países que realizaron tamizaje en cascada para el síndrome del cromosoma X frágil, este enfoque resultó ser el más eficiente para prevenir la recurrencia de afectados en las familias. El seguimiento de las familias detectadas con FRAXA mostró una reducción marcada en el nacimiento de niños afectados mediante el control de la natalidad y el diagnóstico prenatal.¹⁰

El diagnóstico preciso de la mutación inestable asociada permite la clasificación correcta de los individuos clínicamente afectados, los portadores asintomáticos y los sanos. De esta forma demostramos que existían diagnósticos clínicos y citogenéticos equivocados en algunos pacientes con retraso mental, quienes deben seguir siendo estudiados para encontrar la verdadera etiología de su enfermedad. También resulta un logro muy importante del tamizaje en cascada poder determinar cuáles de los potenciales portadores en las familias afectadas resultan estar completamente libres de la mutación, ello les quita el temor a la reproducción. Los individuos portadores sanos reciben asesoramiento genético con el objetivo de ayudarlos a entender mejor su enfermedad, a conocer sus opciones reproductivas de acuerdo con su propio riesgo y sus creencias religiosas, valores morales, capacidad económica de enfrentar la rehabilitación de los familiares afectados y otras consideraciones.

Consideramos de vital importancia realizar los estudios moleculares en los casos con diagnóstico clínico presuntivo de discapacidad asociada con las mutaciones inestables, como es el caso del gen FMR1 en Costa Rica. Para aumentar el nivel de sospecha en la práctica médica es necesario que los profesionales reconozcan la necesidad constante de actualizarse sobre los avances genéticos, particularmente de enfermedades relativamente comunes y de alto costo emocional y económico.

Debido a la dificultad existente para hacer un diagnóstico presuntivo correcto de este síndrome y a que la confirmación del diagnóstico se logra hacer a edades ya avanzadas de los niños, si se logra; nuestro laboratorio se propuso obtener conocimiento epidemiológico de la mutación en nuestro país, haciendo un estudio de tamizaje en recién nacidos y, por otro lado, buscar en forma activa los casos índices en las escuelas de enseñanza especial. Queremos que los niños sean diagnosticados lo más temprano posible para que logren obtener ventajas de las terapias especializadas y también que la familia conozca a tiempo su riesgo de recurrencia y de esta manera logre evitar el nacimiento de otros afectados, si ese fuera su deseo.

La identificación correcta de los casos índices seguida por el tamizaje en cascada permite el asesoramiento genético y abre la posibilidad de prevención de esta enfermedad en Costa Rica.

Patricia Cuenca Berger

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

2- Los Antihistamínicos de Nueva Generación se Asocian con Menor Deterioro Psicomotor y Cognitivo



Ian Hindmarch

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Professor of Human Psychopharmacology and Head of HPRU Medical Research Centre, University of Surrey, Surrey, Reino Unido.

Otro trabajo de su autoría: Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E,

Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, Simons FER, Spangler DL, Szefer SJ, Terndrup TE, Waldman SA, Weiler J, Wong DF. First do no harm: Managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J. of Allergy & Clinical Immunology*, 111(5): S835-S842, May 2003.

Abstract

Although the older-generation antihistamines are efficacious in the treatment of allergic disorders, they are associated with unwanted side effects such as sedation and impairment of cognitive function, at or above the recommended doses. The newer-generation antihistamines were, therefore, developed to minimize these unwanted effects. However, when used at higher than recommended doses some of these agents may have implications for individuals who perform tasks that require a high degree of concentration and alertness. The penetration of an antihistamine into the central nervous system (CNS) can be objectively determined using specifically developed psychometric tests and positron emission tomography (PET). Here we review the currently available data on objectively measured impairment caused by oral antihistamines. We propose that antihistamines may be classified by their ability to cross the blood-brain barrier and their degree of impairment; fexofenadine, a newer-generation antihistamine, appears to be the safest option in terms of CNS impairment based on the clinical evidence to date.

Introducción

Los beneficios clínicos de los antihistamínicos orales para el tratamiento de los trastornos alérgicos fueron establecidos desde hace muchos años y actualmente se consideran los agentes principales para el alivio de los síntomas asociados con estas enfermedades. Sin embargo, los antihistamínicos clásicos de primera generación, aunque eficaces en la terapia de los trastornos alérgicos, se asociaron con efectos adversos no deseados, como sedación y deterioro de la función cognitiva, incluso del rendimiento psicomotor, memoria y atención.¹⁻² Además, la disminución cognitiva puede causar detrimento en las actividades de la vida diaria tales como el rendimiento escolar y laboral, la capacidad para conducir y muchas de las tareas diarias que requieren alto grado de concentración y alerta. Por ejemplo, la alteración del sistema nervioso central (SNC) puede afectar la capacidad individual para conducir u operar maquinarias, así como la productividad laboral o escolar. La mayor incidencia de accidentes de tránsito y caídas en los ancianos se asoció con la administración de agentes antihistamínicos.²⁻⁴ Se cree que las acciones farmacológicas no deseadas de los antihistamínicos de primera generación se deben a su falta de especificidad por el receptor H₁ y a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, así como a su bloqueo del receptor H₁ cerebral mediante agonismo inverso.

Los antihistamínicos de nueva generación están notablemente libres de efectos adversos a nivel del SNC en las dosis terapéuticas recomendadas para el alivio sintomático y el control de la urticaria y los trastornos alérgicos perennes.

La penetración de un antihistamínico en el SNC puede determinarse objetivamente por medio de pruebas psicométricas específicamente elaboradas y tomografía por emisión de

Resumen

Si bien los antihistamínicos de primera generación son eficaces en el tratamiento de los trastornos alérgicos se asocian con efectos adversos no deseados como sedación y deterioro de la función cognitiva, en las dosis recomendadas o superiores a éstas. Los antihistamínicos de nueva generación fueron elaborados para minimizar estas reacciones no deseadas. Sin embargo, cuando se utilizan en dosis mayores a las recomendadas, algunos pueden tener consecuencias en los individuos que realizan tareas que requieren alto grado de concentración y alerta. La penetración de un antihistamínico en el sistema nervioso central (SNC) puede determinarse objetivamente mediante pruebas psicométricas diseñadas específicamente y tomografía por emisión de positrones (PET). En este artículo, revisamos los datos actuales disponibles sobre las alteraciones en el SNC, medidas objetivamente, provocadas por los antihistamínicos orales. Proponemos que los antihistamínicos sean clasificados por su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y su grado de producción de disfunción; sobre la base de las pruebas clínicas existentes hasta el día de la fecha, la fexofenadina, un antihistamínico de última generación, parece ser la opción más segura desde el punto de vista de los efectos sobre el SNC.

positrones (PET). En vista de las preocupaciones generales acerca del cumplimiento excesivo del tratamiento y la posibilidad de efectos adversos a nivel del SNC, analizamos los datos actualmente disponibles sobre las alteraciones provocadas por los antihistamínicos, medidas objetivamente por medio de las pruebas psicométricas y la ocupación del receptor H₁ (H₁RO) en el cerebro mediante los estudios por PET.

Pruebas psicométricas

La inclusión de un grupo placebo y un grupo control positivo son críticos para la metodología y diseño de pruebas psicométricas a fin de validar su sensibilidad. Es más importante aun incorporar las variaciones de dosis supraclínicas de los compuestos para examinar el impacto de los niveles plasmáticos incrementados de drogas debido a sobredosis o al cumplimiento excesivo del tratamiento.

Las consecuencias psicofarmacológicas de un antihistamínico sobre el SNC pueden determinarse mediante un conjunto de herramientas para la valoración objetiva de la sedación y el deterioro.⁹ Entre las pruebas objetivas más frecuentemente utilizadas se encuentran el umbral crítico de fusión de oscilación de la luz (CFF), el tiempo de reacción para la elección (CRT), las tareas continuas de rastreo (CTT) y la prueba de reacción de frenado en la ruta (BRT).

La reacción de despertar del SNC y, en particular, la capacidad para discriminar "pedacitos" distintos de información sensorial pueden evaluarse objetivamente por medio del CFF. La cantidad de información que el cerebro puede procesar con respecto al tiempo se mide por medio de la discriminación de la titulación de la luz a partir de la fusión y viceversa cuando se observa una serie de diodos emisores de luz.⁵ Se demostró que esta prueba es sensible para medir cambios en la función del SNC luego de la

administración de compuestos psicoactivos tales como antidepresivos, ansiolíticos, cafeína, hipnóticos, neurotrópicos, antihistamínicos y agentes fitofarmacéuticos.¹⁰⁻¹¹ Las drogas que provocan cambios en la velocidad psicomotora pueden medirse mediante CRT, donde a partir de una posición central de inicio, los individuos deben apagar una de seis luces encendidas al azar, al tocar el botón de respuesta apropiado. Con la utilización de este esquema es posible medir los tres componentes del tiempo de reacción: el tiempo de reacción total (TRT) desde el comienzo del estímulo hasta la terminación de la respuesta; el tiempo de reacción motora (MRT), el tiempo que toma mover el dedo entre el inicio y los botones de respuesta y el tiempo de reacción de reconocimiento o de procesamiento (RRT) obtenido por la sustracción del MRT al TRT.⁹ El tercer método de valoración, CTT, es una tarea interactiva confiable y sensible de la función sensoriomotora que implica el rastreo de una flecha en movimiento sobre una unidad de pantalla visual (VDU). La prueba también incluye una medida de atención dividida del tiempo de reacción periférica.⁵ Finalmente, pruebas como conducir un vehículo en la ruta pueden brindar información extremadamente útil sobre el impacto día tras día de diversos agentes sobre el SNC. El tiempo de reacción de frenado de un vehículo en la ruta es una medida de algunas de las funciones cognitivas y psicomotoras involucradas en el manejo de un automóvil, como la eficacia de la atención. Se mide el tiempo requerido por una persona para pisar el pedal de freno en respuesta a una luz encendida al azar en el techo del auto, la cual simula la luz de freno del vehículo que va delante.

Recientemente demostramos que la fexofenadina, en dosis supraclínica de 360 mg, estuvo exenta de efectos adversos sobre el SNC.⁵ A esta conclusión se llegó en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, en el cual los efectos agudos del clorhidrato de fexofenadina a 360 mg sobre diversos aspectos de la función psicomotora y cognitiva se compararon con los producidos por el placebo y un control positivo con 30 mg de prometazina en 14 voluntarios sanos.⁵ La fexofenadina no se distinguió del placebo en ninguna de las pruebas subjetivas y objetivas hasta 7 horas después de su administración. De acuerdo con lo esperado, todas las mediciones fueron peores luego de la administración de prometazina, lo que confirma la sensibilidad del conjunto de las pruebas. La prometazina produjo una reducción global en los umbrales de CFF en comparación con el placebo ($p < 0.05$) y hubo un incremento global significativo en RRT, MRT y TRT ($p < 0.05$), índices de alteraciones en el SNC. Tanto la exactitud del rastreo como los aspectos del tiempo de reacción de CTT empeoraron significativamente ($p < 0.05$) luego de la administración de prometazina. Concluimos que el clorhidrato de fexofenadina a 360 mg estuvo exento de efectos adversos sobre el SNC en dosis de hasta tres veces las comúnmente usadas para la rinitis alérgica estacional (RAE) y del doble de las utilizadas para la urticaria idiopática crónica (UIC). En Europa se recomiendan dosis diarias de clorhidrato de fexofenadina de 120 mg y 180 mg para RAE y UIC, respectivamente.

Metaanálisis

Recientemente se llevaron a cabo dos metaanálisis para valorar los efectos sedantes, psicomotores y cognitivos de los antihistamínicos.^{12,13} Se incluyeron en estos metaanálisis solamente los datos provenientes de estudios con un diseño de tipo doble ciego, controlados con placebo y un control positivo realizados en voluntarios sanos y publicados entre 1965 y 2000. Esto fue necesario para asegurar que sólo se analizaran las mediciones lo suficientemente sensibles como para valorar el impacto de los antihistamínicos.^{12,13}

A fin de comparar los diferentes antihistamínicos se ideó un índice empeoramiento/no empeoramiento (E/NE) para determinar las alteraciones inducidas por drogas; el número de mediciones objetivas que demostraron deterioro se compararon con un número

similar de valoraciones de los mismos estudios que no demostraron disminución de las funciones del SNC.¹² Los hallazgos del primer metaanálisis demostraron que los antihistamínicos de nueva generación ofrecieron un perfil de seguridad más favorable, con menos sedación y alteraciones de las funciones del SNC que sus predecesores. Sin embargo, no todos estos antihistamínicos estuvieron completamente exentos de acciones a nivel del SNC. Cuando se categorizaron los efectos de los antihistamínicos sobre el SNC, los de primera generación como la difenhidramina, tuvieron un índice que tendía a infinito, ya que todas las pruebas psicométricas de las bases de datos demostraron las alteraciones producidas por estas drogas. Los antihistamínicos de nueva generación mostraron más instancias de no deterioro; sus índices E/NE fueron más bajos, aunque hubo un alto grado de variabilidad entre estos agentes. Por ejemplo, el índice para cetirizina fue 0.17 y para loratadina 0.36. Por el contrario, el clorhidrato de fexofenadina a 80 a 240 mg tuvo un cociente de 0 para el deterioro cognitivo, ya que ninguna de las pruebas psicométricas utilizadas con esta droga detectó alteraciones cuantificables.

El segundo metaanálisis determinó el índice de deterioro proporcional (PIR) para cada antihistamínico; de modo que comparó las alteraciones producidas por un antihistamínico individual con las provocadas por cada uno de los otros antihistamínicos para los cuales hubo datos disponibles.¹³ Los cálculos del PIR demostraron que los antihistamínicos de primera generación como difenhidramina y prometazina, provocaron dos a tres veces más alteraciones en la función del SNC que el promedio de la clase y avalaron los resultados del primer metaanálisis. Si bien la loratadina y la cetirizina produjeron menos deterioro que el promedio, éste aún se observó para algunas dosis. Por el contrario, no hubo indicios de disminución en la función del SNC con fexofenadina en la bibliografía examinada, aun con dosis tan altas como 360 mg.

Si bien los hallazgos de estos metaanálisis mostraron que tanto la cetirizina como la loratadina tuvieron índices de empeoramiento más bajos respecto de los antihistamínicos de primera generación, fue evidente que las alteraciones en la función del SNC aumentaron en función de la dosis administrada. Esto constituye una consideración importante en el caso de pacientes que utilizan una dosis mayor a la prescrita, ya que en la bibliografía se informaron casos de cumplimiento excesivo del tratamiento.¹⁴ Es más importante aun que muchos de los antihistamínicos clásicos son actualmente de venta libre y, por ende, es difícil controlar o monitorear la adhesión a la terapia.

Índices de deterioro

A fin de comparar el porcentaje de H₁RO, según los datos derivados de los estudios de PET con aquellos obtenidos a partir

Tabla 1: Índices de porcentaje de deterioro y H₁ROs de los antihistamínicos evaluados.

Antihistamínico (mg)	Número de pruebas objetivas [4, 9]		% de deterioro (pruebas objetivas)	% H ₁ RO	Ref
	No deterioro	Deterioro			
Difenhidramina (25–150)	0	36	100	–	
Hidroxizina (25–50)	0	8	100	–	
Prometazina (10–30)	0	14	100	–	
Triprolidina (2.5–15)	0	46	100	–	
Clemastina (1–4)	1	16	94.1	–	
Clorfeniramina (4–16)	3	14	82.4	~77%	17–19
Mequitazina (5–10)	5	3	37.5	~22%	19
Mizolastina (5–45)	29	15	34.1	–	
Acrivastina (4–24)	10	4	28.6	–	
Loratadina (10–40)	26	10	27.8	–	
Terfenadina (20–240)	40	9	18.4	~12–17%	17,19
Cetirizina (2.5–20)	48	8	14.3	20–50%	21
Ebastina (10–30)	9	0	0	10%	20
Fexofenadina (80–360)	32	0	0	0%	21

de las pruebas psicométricas, las valoraciones psicométricas analizadas en el metaanálisis fueron convertidas a un valor porcentaje (cuanto mayor la alteración en la función del SNC producida por el antihistamínico, mayor el porcentaje de índice de deterioro):

$$\% \text{ de índice de deterioro} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pruebas que mostraron deterioro}}{\text{N}^\circ \text{ de pruebas que mostraron deterioro} + \text{N}^\circ \text{ de pruebas que no mostraron deterioro}} \times 100$$

El porcentaje de índice de deterioro mostró que hubo diferencias desde el punto de vista de la capacidad de los antihistamínicos para disminuir la función psicológica (tabla 1). En esta comparación se incluyeron solamente los antihistamínicos que fueron evaluados tanto en las pruebas psicométricas (metaanálisis) como en los estudios de PET; no pudieron examinarse todos los antihistamínicos debido a que los datos provenientes de las PET fueron limitados. Desde el punto de vista del porcentaje de deterioro, los antihistamínicos de primera generación, como la difenhidramina, se asociaron con más empeoramiento en la mayoría de las pruebas, con puntajes entre 80% y 100%. Los antihistamínicos de nueva generación, como cetirizina y loratadina se relacionaron con alteraciones en algunas pruebas, generalmente con dosis más altas que las clínicamente recomendadas; sin embargo, sus porcentajes de índice de deterioro fueron menores que los observados con los agentes de primera generación. Por el contrario, la fexofenadina y la ebastina no se asociaron con ninguna alteración en la función del SNC, con un porcentaje de índice de deterioro de 0 (tabla 1).^{12,13}

Ocupación de los receptores H₁ en el cerebro mediante las imágenes de PET

Además de las pruebas psicométricas, la capacidad de los antihistamínicos para unirse a los receptores H₁ cerebrales puede determinarse mediante las imágenes obtenidas por PET. Por medio de esta técnica de imágenes, la ¹¹C-doxepina, un marcador radiactivo, puede utilizarse para unirse a los receptores de histamina en el cerebro, lo que permite la visualización del receptor durante el procedimiento. De este modo, la administración de un antihistamínico que cruce la barrera hematoencefálica desplazará la ¹¹C-doxepina y el receptor ya no podrá ser visualizado. Esto equivale a la ocupación del receptor por el antihistamínico y señala su penetración en el cerebro.

Diversos estudios evaluaron la H₁RO central con dosis únicas de antihistamínicos en voluntarios sanos japoneses.¹⁷⁻²¹ En conjunto, los hallazgos de estos estudios indican que los antihistamínicos de primera generación, como es esperable, demostraron mayores tasas de ocupación en comparación con los agentes de nueva generación (tabla 1).¹⁷⁻²¹ Con respecto a los antihistamínicos de nueva generación, Tashiro y col. demostraron que la fexofenadina no ocupó los receptores H₁ en la corteza cerebral en comparación con la cetirizina, que produjo ocupación de estos receptores entre 20% y 50% (p < 0.01) según la región cerebral.²¹ Además, diversos ensayos mostraron que la mequitazina, la terfenadina y la cetirizina tienen tasas de ocupación de 12% a 50%^{17,19,21} comparadas con la clorfeniramina, que tiene una tasa de ocupación de aproximadamente 77%.^{17,19} Es interesante destacar que no hay pruebas de ocupación del receptor H₁ cerebral por fexofenadina en ninguno de los datos de PET disponibles actualmente (tabla 1).

Más recientemente se determinó el grado de lipofilia de seis antihistamínicos (fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, difenhidramina y clorfeniramina) mediante la medición de sus coeficientes de partición.²² Con excepción de la fexofenadina, los restantes cinco antihistamínicos presentaron coeficientes de partición altos, lo que sugiere que la fexofenadina tendría menor propensión a cruzar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y establecer la capacidad de los antihistamínicos para penetrar en el cerebro.

Clasificación de los antihistamínicos

La fexofenadina es un ejemplo de un antagonista de los receptores H₁ con una ventana terapéutica extremadamente amplia. Se define ventana terapéutica a la relación eficacia/seguridad del agente, de modo que su espectro representa las dosis que son efectivas sin producir efectos secundarios indeseables (figura 1). El límite inferior de la ventana terapéutica se define como la dosis más baja asociada con un efecto farmacológico beneficioso, mientras que el límite superior representa la dosis más alta tolerada sin reacciones farmacológicas adversas. Esta ventana puede ser amplia o estrecha según la efectividad y la toxicidad de la droga. Una ventana terapéutica amplia es beneficiosa ya que implica que grandes poblaciones pueden ser tratadas en forma efectiva sin sufrir efectos adversos.²³ La dosis mínimamente efectiva del clorhidrato de fexofenadina es de 20 mg dos veces por día²⁴⁻²⁶ y aun cuando se administren dosis de 360 mg una vez por día (2 a 3 veces más la dosis diaria total usualmente recomendada), esta droga permanece exenta de efectos sobre el SNC.⁵

Sobre la base de los datos provenientes de las pruebas

Tabla 2: Clases de antihistamínicos.

Clase	Características	Ejemplo
A	No produjeron alteraciones en el SNC cuantificables en las pruebas objetivas y no atravesaron la barrera hematoencefálica ni ocuparon los receptores H ₁ en las imágenes obtenidas por PET	Fexofenadina
B	Produjeron alteraciones en el SNC relacionadas con la dosis en las pruebas objetivas y demostraron penetración en el cerebro. Si bien la penetración en el SNC y la ocupación de los receptores H ₁ -receptor es más baja con respecto a los antihistamínicos de clase C, hay algún grado mensurable de afección del SNC	Cetirizina
C	Produjeron alteraciones en las tareas de la vida diaria relacionadas con su elevada penetración en el cerebro y la tasa elevada de ocupación de los receptores H ₁	Clorfeniramina

psicométricas y las imágenes de PET analizados en este artículo, parecen haber distintas clases de antihistamínicos de acuerdo con su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y el grado de deterioro que provocan sobre el SNC. Se propuso el siguiente sistema de clasificación de los antihistamínicos orales (tabla 2). Las drogas de clase C penetran rápidamente en el cerebro y tienen una tasa elevada de ocupación de los receptores H₁, con consecuencias en la capacidad de los pacientes para realizar las actividades diarias y en su sistema cognitivo. Las drogas de clase B muestran evidencias de una penetración cerebral relacionada con la dosis y de H₁RO, aunque no de la magnitud observada con los agentes de clase C. También producen alteraciones vinculadas con las dosis en las pruebas psicométricas objetivas que son pertinentes para las tareas de la vida diaria. Por último, las drogas de clase A no tuvieron consecuencias demostrables en el rendimiento y, de acuerdo con los exámenes de PET, no penetran en el cerebro. No presentaron impacto cuantificable en la ejecución de las tareas de la vida diaria.

Conflicto de intereses: El autor manifiesta que no existen conflictos de interés con respecto a la investigación comunicada en este artículo. El profesor Hindmarch y su grupo de investigación recibieron subvenciones para apoyar las actividades de investigación relacionadas con su trabajo sobre los aspectos psicofarmacológicos de los antihistamínicos. El y otros miembros del equipo también recibieron apoyo financiero para asistir a congresos, presentar conferencias y participar como consultores/oradores en paneles de compañías farmacéuticas interesadas en los antihistamínicos tales como Aventis, UCB, Hoechst Marion Roussel, Rhone-Poulenc, Almirall, Pfizer, Allen & Hanbury's, Johnson & Johnson, Janssen.