

Utilidad de los antihistamínicos en el tratamiento del insomnio del paciente cirrótico

AMPARO AMORÓS PINA Y RODRIGO JOVER MARTÍNEZ

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.



Puntos clave

- El insomnio es un problema frecuente en pacientes con cirrosis hepática con o sin encefalopatía hepática.
- El antihistamínico hidroxicina, comparado con placebo, se muestra eficaz en el tratamiento del insomnio en pacientes con cirrosis hepática.
- El limitado tamaño muestral del estudio no permite establecer su seguridad respecto a la precipitación de episodios de encefalopatía hepática o empeoramiento de encefalopatía hepática mínima.
- Faltan trabajos que comparen distintas dosis de hidroxicina para el tratamiento del insomnio y sus potenciales efectos adversos.

Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, Hadengue A, Annoni JM. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled pilot trial. Am J Gastroenterol. 2007;102:744-53.

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio ha sido valorar la utilidad del antihistamínico hidroxicina para tratar el insomnio en pacientes con cirrosis hepática.

Material y métodos. En un estudio aleatorizado, doble ciego, se incluyó a un grupo de pacientes diagnosticados de cirrosis hepática con insomnio de al menos 3 meses de evolución. El primer grupo recibió tratamiento con hidroxicina a dosis de 25 mg/día durante 10 días (n = 17); el segundo grupo se trató con placebo durante el mismo tiempo (n = 18).

Las variables de resultado fueron: el efecto del fármaco en el sueño (valorado subjetivamente con una escala analógica y ob-

jetivamente mediante actigrafía), la seguridad de la hidroxicina, las variaciones en los tests psicométricos y los valores de proteína S100β, cuya concentración se encuentra elevada en pacientes con encefalopatía hepática.

Resultados. Se incluyó a un total de 35 pacientes. Diecisiete recibieron tratamiento con hidroxicina y 18, con placebo. En la valoración subjetiva, hubo una mejoría del insomnio en un 40% de pacientes del grupo que tomaba hidroxicina frente a un 0% en el grupo placebo (p < 0,04). Objetivamente, un 65% de los pacientes del grupo tratado con hidroxicina frente a un 30% del grupo que recibió placebo experimentó un aumento en la eficiencia del sueño (p < 0,04). No se observaron diferencias en los resultados obtenidos en los tests neuropsicológicos en ningún grupo antes y después del tratamiento, así como tampoco en los valores de proteína S100β. Un paciente desarrolló un episodio agudo de encefalopatía hepática que se resolvió al suspender el tratamiento con hidroxicina.

Conclusiones. Según los resultados del presente estudio, la administración de hidroxicina a dosis de 25 mg/día se muestra útil en el tratamiento del insomnio en pacientes con cirrosis hepática.

Comentario

El insomnio es un hecho frecuente en la cirrosis hepática¹ y, tradicionalmente, las alteraciones en el sueño se han considerado como un signo temprano de encefalopatía hepática (EH). A pesar de la elevada prevalencia de insomnio en estos pacientes, hay pocos trabajos que determinen cuál es el tratamiento más adecuado para éste. Se conoce el efecto nocivo que las benzodiazepinas tienen en el desarrollo de la EH². Además, la cirrosis hepática se ha relacionado con un aumento en los valores de benzodiazepinas endógenas en líquido cefalorraquídeo, sangre y orina, de manera que la administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con esta enfermedad.

Los antihistamínicos de primera generación, entre los que se incluye a la hidroxicina y a la pirilamina, poseen un efecto sedante bien conocido. En un trabajo publicado en 2002 sobre la utilidad del antihistamínico pirilamina en ratas con anastomosis porto-cava, se observó que este medicamento mejoraba el ritmo circadiano en el movimiento y en la alimentación de estos animales³. No obstante, la utilidad de los bloqueadores de los receptores H1 de la histamina para el tratamiento del insomnio en pacientes se ha estudiado poco.

El trabajo de Spahr et al⁴ muestra que la mejoría en la calidad del sueño, valorada de forma subjetiva, tuvo lugar en el 40% de los pacientes que se habían tratado con hidroxicina, frente al 0% de los pacientes que recibieron placebo; mientras que en la valoración objetiva, el 65% de los pacientes en el grupo del anti-H1 presentó mejoría, frente al 25% en el grupo placebo, sin que se observaran efectos adversos, como visión borrosa, xerostomía o vértigo descritos para otros antihistamínicos, como la cetirizina⁵.

Limitaciones clínicas y metodológicas del estudio

La hidroxicina es un anti-H1 de primera generación que presenta efecto más sedante que hipnótico; por tanto, su principal

efecto es la inhibición de la agitación, y la inducción del sueño es un efecto secundario. Además, el efecto de este fármaco dura entre 4 y 6 h, por lo que su utilidad para la inducción del sueño estaría más justificada que para el mantenimiento de éste. En cualquier caso, el diseño del estudio no permite discernir cuál es el mecanismo de producción de la mejora de los parámetros del sueño, si la hidroxicina actúa en la inducción del sueño, ni si tiene efecto alguno en la alteración del ritmo circadiano que los pacientes con cirrosis presentan.

Para realizar el estudio, se excluyó a los pacientes con alcoholismo activo, ya que tanto los anti-H1 como el etanol deprimen el sistema nervioso central. Por este motivo, los resultados obtenidos no podrían extrapolarse a este tipo de pacientes. Otra limitación metodológica del estudio estriba en el hecho de que un porcentaje considerable (35%) de los pacientes incluidos en el estudio estaba hospitalizado, lo que determina que no se observaran en condiciones basales. Asimismo, la dosis de hidroxicina utilizada fue de 25 mg/día. No se valoró si dosis menores podrían ser igualmente beneficiosas o si una cantidad mayor del fármaco podría lograr más beneficio asociado o no a más efectos adversos.

Otro punto a tener en cuenta es la pérdida de eficacia de los antihistamínicos en el tratamiento prolongado. En este trabajo, sólo se ha valorado la utilidad del fármaco durante 10 días, con lo que no se conoce cuál es el efecto a largo plazo de este medicamento. Por otra parte, las alteraciones del sueño se valoraron de forma objetiva mediante un método indirecto, la actigrafía, y no con polisomnografía, lo que constituye otra limitación metodológica del estudio.

Finalmente, otra duda que el trabajo suscita es el efecto de este fármaco en la inducción de encefalopatía. Como los propios autores reconocen en la discusión, el estudio no se ha diseñado para comparar a la hidroxicina con otros sedantes, como las benzodiazepinas, por lo que no se pueden extraer de éste con-

clusiones comparativas acerca de la seguridad de uno u otro fármaco. Por otra parte, la EH mínima se valoró mediante métodos no estandarizados, como una serie no validada de tests psicométricos y el valor sérico de la proteína S100 β . En este momento se dispone de series estandarizadas para el estudio de la EH mínima, como la serie PHES⁶, o de tests neurofisiológicos también validados, como el estudio de la frecuencia crítica de parpadeo⁷. La utilización de cualquiera de estos métodos de diagnóstico de EH mínima hubiera mejorado la caracterización de los pacientes incluidos. Por otra parte, el uso de la proteína S100 β tampoco se encuentra validado como método de diagnóstico. Además, el número de pacientes incluidos en el estudio fue suficiente para demostrar que la hidroxicina es superior a placebo en el incremento de la calidad del sueño, pero se plantean dudas acerca de la seguridad del tratamiento. De hecho, los pacientes tratados con hidroxicina empeoraron su puntuación en la serie de tests psicométricos, sin observar diferencias significativas, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

En conclusión, en este estudio piloto, aleatorizado y controlado, los autores demuestran la eficiencia de un anti-H1 de primera generación, la hidroxicina, en el tratamiento del insomnio de pacientes con cirrosis no alcohólica. Con éste, se consigue mejorar a corto plazo la eficiencia del sueño. Sin embargo, el

estudio no despeja las dudas acerca de la seguridad de este fármaco en la precipitación de EH aguda o el emporamiento de EH mínima.

Bibliografía



1. Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei A. High Prevalence of Sleep Disturbance in Cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27:339-45.
2. Mullen KD, Szauter KM, Kaminsky-Russ K. "Endogenous" benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet*. 1990;336:81-3.
3. Lozeva V, Valjakka A, Olkkonen H, Hippeläinen M, Itkonen M, Plumed C, et al. Effects of the histamine H(1) receptor blocker, pyrilamine, on spontaneous locomotor activity of rats with long-term portacaval anastomosis. *Hepatology*. 2000;31:336-44.
4. Spahr S, Coeytaux A, Giostra E, Hadengue A, Andoni JM. Histamine H1 Blocker Hydroxyzine Improves Sep in Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:744-53.
5. Simons FE, Watson WT, Minuk GY, Simons KJ. Cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pharmacol*. 1993;33:949-54.
6. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34:768-73.
7. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, Del Olmo J, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the Critical Flicker Frequency in patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45:879-85.