

Estudio doble ciego comparando la eficacia clínica del preparado F-117 (hidrosmina) versus diosmina en el tratamiento de pacientes con trastornos venosos periféricos

J. Honorato Pérez* / R. Arcas Meca**

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico controlado, a doble ciego, comparando la eficacia terapéutica de la hidrosmina frente a la diosmina, en pacientes afectados de trastornos venosos crónicos con manifestaciones varicosas de las extremidades inferiores.

De manera aleatoria, 10 pacientes fueron tratados con hidrosmina, y 10 pacientes con diosmina.

Los pacientes del grupo hidrosmina tomaron gotas como sustancia activa y cápsulas placebo, con lo que recibieron 600 mg de hidrosmina al día.

Los pacientes del grupo diosmina tomaron cápsulas con sustancia activa y gotas placebo, con lo que recibieron 900 mg de diosmina al día.

Los controles llevados a cabo durante el ensayo fueron los siguientes: control basal, antes del inicio del ensayo, y controles terapéuticos a los 15, 30, 60 y 90 días, de iniciado el mismo. Para ello, se recurrió a exámenes clínicos y exploratorios, a saber: examen físico, flebografía, electrocardiograma, examen de fondo de ojo, y determinaciones bioquímicas analíticas (hemograma, velocidad de sedimentación globular, recuento de plaquetas, etc.).

La eficacia clínico-terapéutica de la hidrosmina en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores fue superior en la mayoría de los parámetros estudiados, a la que se obtuvo con la diosmina, a pesar de utilizarse una posología más baja con la primera.

Desde un punto de vista estadístico, la mejoría de los parámetros subjetivos estudiados

como: pesadez de piernas, tensión local, calambres, parestesias, fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$, según cálculo de probabilidades exacto de Fisher) a favor de la hidrosmina frente a la diosmina.

Otros parámetros estudiados como edema, trofismo de la piel, resultados de las flebogafías, etc., a falta de una cuantificación precisa y por la limitación de la casuística, no pudieron valorarse estadísticamente.

Desde el punto de vista clínico llamó la atención el hecho de que la mejoría clínico-objetiva obtenida a nivel de los síntomas subjetivos (pesadez, tensión local, calambres, parestesias, etc.) fue muy superior a la obtenida, y a la que cabría de esperar, con los signos objetivos (flebografía, trofismo de la piel, evolución del edema, etc.). No se presentaron efectos adversos significativos. No se presentaron alteraciones de la bioquímica analítica, electrocardiográficas, ni oftalmológicas, durante el tratamiento con ninguna de las sustancias ensayadas.

Introducción

El producto F-117 o hidrosmina es un derivado soluble de la 7-Ramno glucósido de 5, 7, 3-trihidroxi, 4 metoxiflavona (diosmina) caracterizándose farmacológicamente como ésta, por realizar una actividad selectiva sobre la venomotricidad.

Experimentalmente se ha comprobado que la hidrosmina realiza dos acciones fundamentales: la restauración de un adecuado tono venoso y el aumento del índice de la resistencia de los microvasos.

A través de estos efectos reduce el calibre de las venas varicosas dilatadas y restablece el funcionamiento valvular.

La hidrosmina, al mismo tiempo que aumenta el índice de resistencia de los microvasos controla el exceso de permeabilidad, responsable de la formación de los edemas locales.

Finalmente, se ha comprobado, que la hidrosmina también actúa favorablemente a nivel de la microcirculación en el sentido de aumentar la deformabilidad eritrocitaria y disminuir la viscosidad sanguínea, lo que contribuye aún más a corregir la estasis venosa, a partir de la unidad microcirculatoria.

El objetivo que nos propusimos con este estudio fue comparar la eficacia terapéutica y la tolerancia clínica del preparado hidrosmina frente a diosmina, en pacientes afectados de procesos venosos crónicos e insuficiencia venosa.

Material y método

Han sido tratados un total de 10 pacientes con hidrosmina y 10 pacientes con diosmina.

Tanto el clínico que seguía la evolución del enfermo, como el paciente mismo, desconocían cuál de los dos preparados se estaba utilizando en el tratamiento.

Los criterios de inclusión que se han seguido fueron el aceptar en el estudio pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 25 y 70 años que sufrieron trastornos venosos incluíbles dentro de los siguientes cuadros clínicos: insuficiencia venosa crónica, síndrome varicoso, trastornos tróficos dérmicos motivados por alteraciones venosas, síndrome postflebítico y alteraciones edematosas por dificultad del retorno venoso.

La media de edad en ambos grupos fue de 46 ± 9 años para el grupo hi-

* Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

** Dpto. Cirugía Cardiovascular. Hospital Gregorio Marañón.

drosmina y 47 ± 8 para el grupo de diosmina. El peso fue de 78 ± 9 kilos en el grupo hidrosmina y de $74,5 \pm 4$ para el grupo diosmina. La distribución en sexos fue proporcional en ambos grupos.

En conjunto no había diferencias basales entre los dos grupos que justificaran una evolución clínica distinta, por lo que ambos grupos fueron considerados homogéneos.

No se incluyeron en el estudio pacientes con grave enfermedad cardíaca, renal o hepática, mujeres embarazadas o susceptibles de estarlo o en período de lactancia, pacientes que en principio no fueran capaces de terminar el estudio, ni pacientes con hipersensibilidad demostrada a fármacos similares.

Medicación

Cada paciente recibía dos tipos de formulación farmacéutica:

A. Formulación líquida para administración en gotas por vía oral.

B. Formulación sólida en forma de cápsulas.

Todos los pacientes tomaron 30 gotas 3 veces al día y una cápsula tres veces al día.

Los pacientes del grupo hidrosmina tomaban gotas con sustancia activa hidrosmina y cápsulas placebo con lo que recibían 600 mg al día de hidrosmina.

Los pacientes del grupo diosmina tomaban cápsulas con sustancia activa y gotas placebo con lo que recibían 900 mg/día de diosmina.

Pauta del estudio

Una vez aceptado el paciente en el estudio se cubría un período de blanqueo como mínimo de dos semanas durante el cual el paciente no recibía ninguna medicación de tipo flebotrópico.

Posteriormente se realizaba una valoración del estado basal del paciente que incluía: exploración clínica, flebo-grafía, electrocardiograma, examen de fondo de ojo y determinaciones analíticas como: hemograma, V. de S., recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, creatinina, urea y orina anormales y sedimento.

Los días, 15, 30, 60 y 90 del estudio se repitieron los exámenes clínicos y analíticos. El día 90 se repitieron asimismo las exploraciones especializadas.

En los exámenes clínicos se valoraba especialmente:

— T.A., estado general del paciente, dolor, pesadez de piernas, pulso periférico en extremidades inferiores, sensación de tensión local, prurito, calambres, parestias, estado de la piel, trofismo, color de la piel y presencia de edema y úlcera.

La evaluación de los parámetros clínicos se ha efectuado en una escala de valores de 0 a 4 según la siguiente pauta:

Signo o síntoma ausente: 0

Signo o síntoma leve: 1

Signo o síntoma medio: 2

Signo o síntoma intenso: 3

Signo o síntoma muy intenso: 4

La valoración de los parámetros objetivos se realizó también de acuerdo con esta escala.

Discusión de los resultados

La evolución de los parámetros estudiados se expone a continuación.

No hubo modificaciones en la T.A. de los pacientes tomada en el momento de la consulta y salvo pequeñas oscilaciones que no tienen valor estadístico, las cifras de T.A. que existían al final del estudio eran similares a las encontradas al comienzo del mismo.

En el grupo hidrosmina se partió de unas cifras basales de 141/88 de media y en el grupo diosmina de unas cifras de 148/90 de media basal.

El estado general de los pacientes fue calificado de bueno en todos los casos y así se mantuvo hasta el final del estudio sin que se apreciaran variaciones objetivas.

El dolor que tenían los pacientes en la extremidad afectada evolucionó de la siguiente manera según los grupos:

Control	Basal	15	30	60	90 días
Grupo					
hidrosmina	1,4	0,8	0,4	0,2	0,2
diosmina	1,2	0,4	0,4	0,6	0,6

Es decir que en el grupo hidrosmina se parte de un dolor de grado entre leve y medio para terminar en un grado mínimo.

En el grupo diosmina se parte de una situación basal menos dolorosa, únicamente leve y después de una mejoría transitoria el dolor aumenta los días 60 y 90 del tratamiento para llegar a una situación final peor que en el grupo hidrosmina.

La sensación de pesadez en miembros inferiores evolucionó según el siguiente cuadro:

Control	Basal	15	30	60	90 días
Grupo					
hidrosmina	1,8	1	0,6	0,6	0,2
diosmina	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2

(p < 0,05)

Partiendo de una situación basal peor para el grupo hidrosmina la mejoría que obtiene es más importante que en el grupo diosmina en el que después de una mejoría en las dos primeras semanas de tratamiento la situación se estabiliza y al final termina siendo peor que en el grupo hidrosmina (p < 0,05, según cálculo de probabilidad exacto de Fisher).

Por lo que respecta a los pulsos periféricos no existió variación importante a lo largo del tratamiento, ya que salvo en un enfermo del grupo diosmina en el que el pulso periférico era débil y no se modificó durante el tratamiento, en el resto de los pacientes el pulso periférico era palpable normalmente.

La sensación de tensión local evolucionó de la siguiente manera:

Control	Basal	15	30	60	90 días
Grupo					
hidrosmina	1,4	1	0,6	0,4	0,4
diosmina	1,2	1	0,6	0,4	0,4

(p < 0,05)

Partiendo por lo tanto de una situación algo peor en el grupo hidrosmina se llega a una situación similar al final del tratamiento.

No podemos valorar lo que sucedió con el prurito ya que sólo presentaban esta sensación dos pacientes del grupo diosmina en los que desapareció ya en la visita del primer control y no volvió a presentarse durante el resto del tratamiento.

Ningún enfermo del grupo hidrosmina presentó prurito y por lo tanto no tenemos valores comparativos.

La presencia de sensación de calambres evolucionó según el siguiente cuadro:

Control	Basal	15	30	60	90 días
Grupo					
hidrosmina	—	1	0,4	0	0
diosmina	—	0,6	0,4	0,4	0,4

(p < 0,05)

En resumen, se repite algo similar a lo que sucede con el resto de la sintomatología, es decir, que partiendo de una situación algo peor en el grupo hidrosmina el estado de los pacientes es asintomático al final del tratamiento, mientras que en el grupo diosmina, aunque se produce una mejoría, la situación final no llega a ser completamente asintomática.

Las parestesias evolucionan según el siguiente cuadro:

Control	Basal	15	30	60	90 días
Grupo					
hidrosmina	0,8	0,6	0,4	0,2	0,2
diosmina	0,8	0,4	0,8	0,8	0,8

(p < 0,05)

Por lo que se refiere al estado de la piel y su color no hay modificaciones sensibles a lo largo del tratamiento, si bien es preciso hacer constar que en ningún caso se superó el grado 1 de alteración en la visita basal, o en otras palabras, las alteraciones que se presentaban en este sentido al comenzar el tratamiento eran de poca importancia por lo que hasta cierto punto es lógico que no hubiera mejoría apreciable.

La evolución de edema es satisfactoria en ambos grupos. Sin embargo, mientras la reducción del perímetro de la extremidad se produce en el 80 % de los enfermos incluidos en el grupo hidrosmina, en el grupo diosmina sólo se produce en la mitad de los casos. El perímetro de la extremidad llegó a ser normal en el 20 % de los casos del grupo hidrosmina, mientras que la normalización sólo se produce en un caso del grupo diosmina.

En cuanto a la presencia de la úlcera, hubo dos pacientes, uno en cada grupo, que presentaban esta lesión. El paciente del grupo hidrosmina evolucionó favorablemente pero sin llegar a la curación pasando de una úl-

cera de grado 2 a un grado 1 al final del tratamiento. En el paciente del grupo diosmina, la úlcera grado 1 no se modificó persistiendo el mismo grado al final del tratamiento.

No hubo modificaciones importantes en el peso de los enfermos que pudieran justificar cambios hemodinámicos en extremidades inferiores.

Los estudios flebográficos practicados no presentaron diferencias significativas con ninguno de los dos tipos de tratamiento.

No hubo alteraciones electrográficas y los trazados obtenidos al final del estudio no se modificaron con respecto a los trazados basales.

Los controles analíticos realizados, salvo algunas modificaciones estadísticamente no significativas, se mantuvieron dentro de los límites normales.

La colaboración de los pacientes en el tratamiento fue buena y no representó ningún problema la utilización de una forma de dosificación en gotas.

No se presentaron efectos secundarios salvo en un paciente del grupo diosmina en el que apareció una sensación nauseosa entre el tercer y sexto día del tratamiento que no obligó a la suspensión del mismo y que desapareció espontáneamente.

Tampoco se presentaron alteraciones en los exámenes oftalmológicos realizados.

Conclusiones

La eficacia de la hidrosmina, en el tratamiento de la insuficiencia venosa fue superior en la mayoría de los parámetros estudiados que la de la diosmina, a pesar de utilizarse a una posología más débil.

Llama la atención el hecho de que la mejoría subjetiva del paciente (pesadez, dolor, tensión local, calambres, etc.) en el grupo hidrosmina es muy superior a la que cabría esperar a par-

tir de los datos objetivos (flebografía, trofismo, color de la piel, evolución del edema, etc.).

No se presentaron efectos secundarios significativos.

No se produjeron alteraciones analíticas, electrocardiográficas ni oftalmológicas durante el tratamiento.

La formulación farmacéutica fue bien aceptada por los pacientes y la posología se siguió con buena fijación al tratamiento.

En conjunto los pacientes no presentaron ningún tipo de intolerancia a la medicación empleada.

Bibliografía

1. Vanhoutte PM. *Temperatura y efecto venoconstrictor del extracto de Ruscus aculeatus*. Jama 181, 1984.
2. Orjales A, Quintana A y Zubiaur L. *Efecto de la hidrosmina sobre la permeabilidad vascular y la fragilidad capilar*. Rev Farmacol Clin Exp 3 (3): 208, 1986.
3. Iriarte JA, Olabarría I, Sáez Y y Quintana A. *Efectos hemorreológicos de la hidrosmina. Ensayo clínico doble-ciego en pacientes con patología cardiovascular crónica*. Drugs of Today 24 (Supl. 7): 43-49, 1988.
4. Prerovsky I, Roztocil K, Hlavova A, Koleilat Z, Razgova L y Oliva I. *The effect of hydroxyethyl rutosides after acute and chronic oral administration in patients with venous diseases. A double-blind study*. Symposia Angiologica Santoriana, 4th int Symp, Fribourg-Nyon, 1972.
5. Orjales A, Quintana A y Zubiaur L. *Efecto de la hidrosmina sobre la permeabilidad vascular y la fragilidad capilar*. Rev Farmacol Clin Exp 3 (3): 208, 1986.
6. Raczka E y Quintana A. *Efecto de la hidrosmina sobre la circulación sanguínea en la rata*. Rev Farmacol Clin Exp 4 (3): 276, 1987.
7. Middleton E. *The flavonoids*. Trends Pharmacol Sci 5: 335-338, 1984.
8. Araujo D, Gulati O y Oswald DW. *Effects of two venotropic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in a isolated canine vein*. Arch Int Pharmacodyn 277: 192-202, 1985.

DOUBLE BLIND COMPARATIVE STUDY HIDROSMIN-DIOSMIN IN PERIPHERAL VEIN DISEASE

Summary

A controlled double blind clinical trial was performed comparing therapeutic efficacy of hidrosmin versus diosmin in patients suffering from chronic venous insufficiency with varicose symptomatology in the inferior limbs. Ten patients were treated with hidrosmin and other 10 with diosmin randomly. The controls carried out during the trial were as follows; basal control before the beginning of the trial and therapeutic controls on days 15, 30, 60 and 90 of the study. With that aim clinical examinations and different explorations were performed: physical exam, phlebography, electrocardiogram, ophthalmological examination and biochemical analyses (hemogram, globular sedimentation rate, platelet counts, etc.). The clinical therapeutic efficacy of hidrosmin in the treatment of chronic venous insufficiency of inferior limbs was superior to the diosmin in most of the studied parameters even though a lower posology was employed. From a clinical point of view the clinical improvement in the subjective symptomatology (heaviness, local tenderness, cramps, paresthesias, etc.) was very superior to the one obtained with the objective signs (phlebography, skin trophism, evolution of the edema, etc. No significant adverse reactions appeared.

Tabla III. POSOLOGIA

N.º grageas/día	Frecuencia absoluta	% muestra
1	51	4,9
2	384	36,7
3	487	46,6
4	78	7,5
5	17	1,6
6	20	1,9
Violaciones protocolo	2	0,2
No determ.	5	0,5

minio de utilización en ansiedad/depresión y depresión. Se produjo asociación significativa entre edad y diagnóstico ($p < 0,01$; ANOVA), siendo la edad media para depresión superior al resto de diagnósticos.

En cuanto a los factores asociados a la posología se encontró asociación estadísticamente significativa con los siguientes: tratamiento anterior con BZ ($p < 0,001$) asociado a posologías de 4 ó más grageas/día; edad ($p < 0,05$) siendo los factores fundamentalmente asociados posologías de 4 ó más grageas/día en edades de 31-50 años, mientras estas mismas posologías eran menos habituales en mayores de 51 años; diagnóstico ($p < 0,001$) con posologías de 4 ó más grageas/día en otras neurosis y de 2 grageas/día en ansiedad/depresión.

Resultados

A. Eficacia

La influencia del tratamiento sobre la puntuación media en la escala de Hamilton para la ansiedad y las subescalas psíquica y somática se presentan en la tabla V.

Se realizó un análisis independiente para cada uno de los 14 ítems que componen la escala de Hamilton. Los resultados se presentan en la figura 1, demostrándose una reducción significativa en la puntuación para todos y cada uno de los ítems de la escala de Hamilton para la ansiedad a lo largo del tratamiento ($p < 0,01$).

La evolución de la puntuación media en la escala de Hamilton para los cuatro grupos diagnósticos principales se presenta en la tabla VI.

La evolución de la enfermedad en relación con el control anterior, tanto según criterio del médico, como según criterio del paciente se presenta en la figura 2. Para determinar el beneficio

Tabla IV. COPRESCRIPCION CON OTROS PSICOFARMACOS

Psicofármaco	N.º de asociaciones con BTZ	% muestra
Antidepresivos	327	31,3
Ansio./Hipnot.	82	7,8
Neurolepticos	33	3,2
Litio	6	0,6
Otros	12	1,1
No determ.	33	3,2

o fracaso terapéutico se ha utilizado un análisis de "Intención de tratar", incluyendo en el grupo beneficio terapéutico a los pacientes evaluados como "mucho mejor" o "ligeramente mejor" y en el grupo de fracasos terapéuticos los pacientes evaluados como "sin cambio" "peor" o "no valorado" (debido a no comparecencia o cualquier otro motivo).

La eficacia del tratamiento fue considerada como: "marcada" en 501 pacientes (47,9 %); "moderada", 244 pacientes (23,3 %); "mínima", 72 pacientes (6,9 %); "sin cambio", 38 pacientes (3,6 %); "peor", 16 pacientes

(1,5 %); "no valorada", 175 pacientes (16,7 %). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la eficacia y los siguientes parámetros: Tratamiento anterior con BZ ($p < 0,001$) con menor incidencia de "eficacia marcada"; duración de la enfermedad ($p < 0,01$) con mayor eficacia en duración "menor de 3 meses" y peor en "mayor de un año"; diagnóstico ($p < 0,001$) con mayor eficacia en "ansiedad" y menor en "otras neurosis", tratamiento con otros psicofármacos ($p < 0,05$) con menor eficacia en pacientes tratados con otros psicofármacos. No se observó asociación significativa entre eficacia y posología.

B. Seguridad

Respecto a la aparición de efectos secundarios fueron analizadas 1.015 fichas.

802 pacientes estuvieron libres de efectos secundarios, mientras que las 213 restantes mostraron algún efecto adverso (170 pacientes mostraron un efecto adverso, 28 dos efectos adversos y 15 tres efectos adversos).

Tabla V. ESCALA DE HAMILTON PARA LA ANSIEDAD EVALUACION GLOBAL

Escala de Hamilton para la ansiedad	(n)	CB $X \pm ESM$	Tratamiento con BTZ			
			1C (n)	$X \pm ESM$	2C (n)	$X \pm ESM$
Global	(1024)	27,1 $\pm$ 0,3	(986)	15,7 $\pm$ 0,2 ^a	(884)	9,8 $\pm$ 0,3 ^{a,b}
Subesc. Psíquica	(1003)	15,7 $\pm$ 0,1	(948)	9,3 $\pm$ 0,1 ^a	(843)	5,9 $\pm$ 0,2 ^{a,b}
Subesc. Somática	(986)	11,5 $\pm$ 0,2	(928)	6,6 $\pm$ 0,1 ^a	(826)	4,1 $\pm$ 0,1 ^{a,b}

Significación estadística con a: CB ($p < 0,01$); b: 1C ($p < 0,01$).

CB: Control basal; 1C: 10-15 días de tratamiento.

BTZ: Bentazepam; 2C: 20-30 días de tratamiento.

Tabla VI. ESCALA DE HAMILTON PARA LA ANSIEDAD EVALUACION POR DIAGNOSTICOS

Diagnóstico*	(n)	CB $X \pm ESM$	1C (n)	$X \pm ESM$	2C (n)	$X \pm ESM$
Ansiedad	(552)	26,7 $\pm$ 0,4	(535)	15,3 $\pm$ 0,3 ^a	(481)	9,3 $\pm$ 0,3 ^{a,b}
Ans./Depr.	(174)	28,1 $\pm$ 0,7	(168)	15,9 $\pm$ 0,6 ^a	(149)	9,4 $\pm$ 0,6 ^{a,b}
Dir. Neurosis	(127)	28,0 $\pm$ 0,8	(120)	17,6 $\pm$ 0,8 ^a	(109)	13,4 $\pm$ 0,9 ^{a,b}
Depresión	(81)	27,1 $\pm$ 0,9	(80)	16,5 $\pm$ 0,7 ^a	(76)	9,8 $\pm$ 0,8 ^{a,b}

Significación estadística con a: CB ($p < 0,01$); b: 1C ($p < 0,01$).

* El grupo diagnóstico "otros trastornos psiquiátricos" no se ha incluido en el cuadro.

CB: Control basal.

1C: 10-15 días de tratamiento.

2C: 20-30 días de tratamiento.

VALORACION ITEM A ITEM

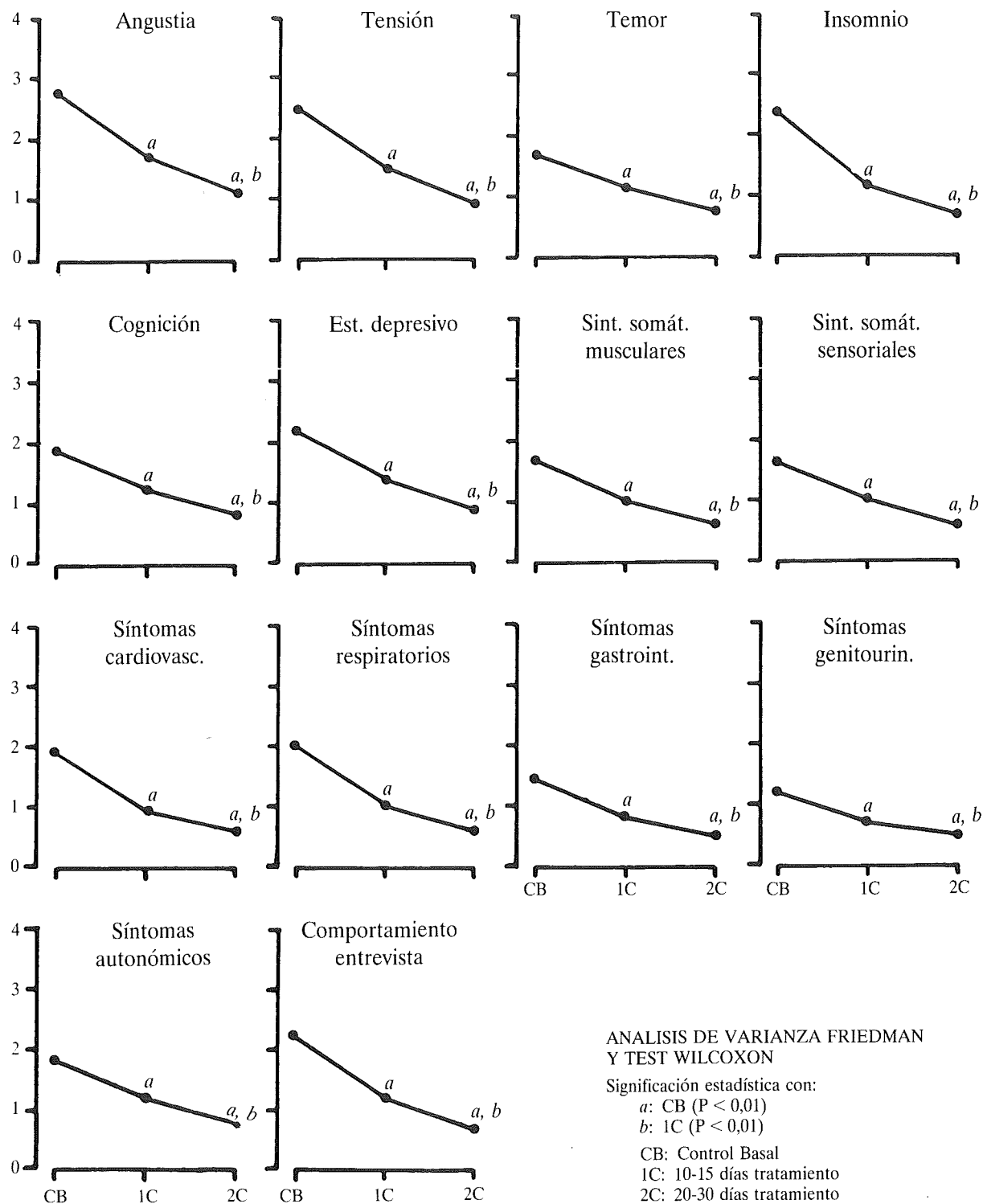
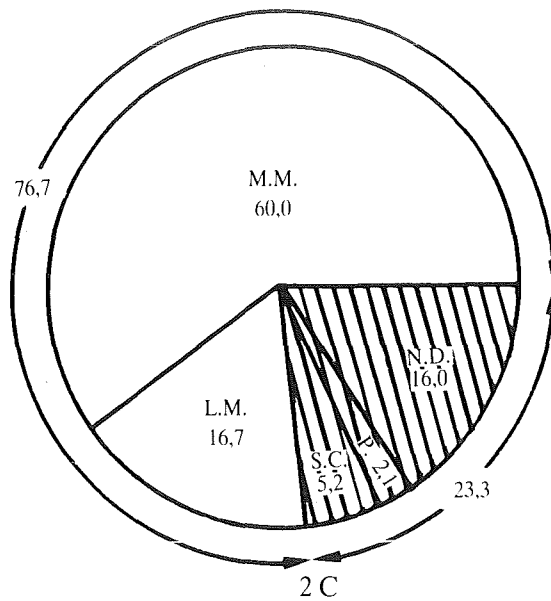
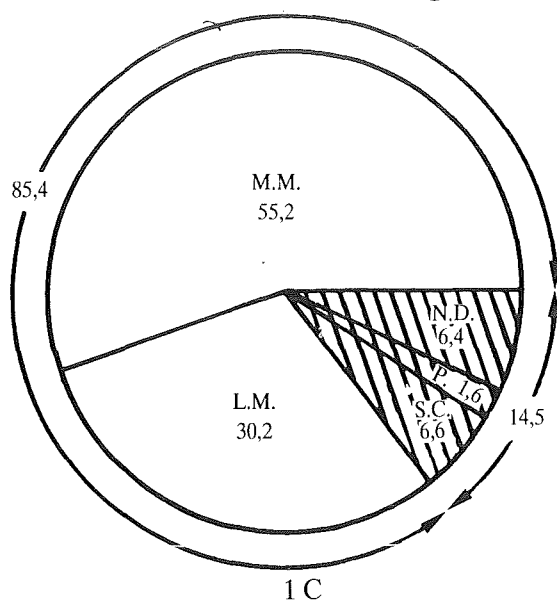
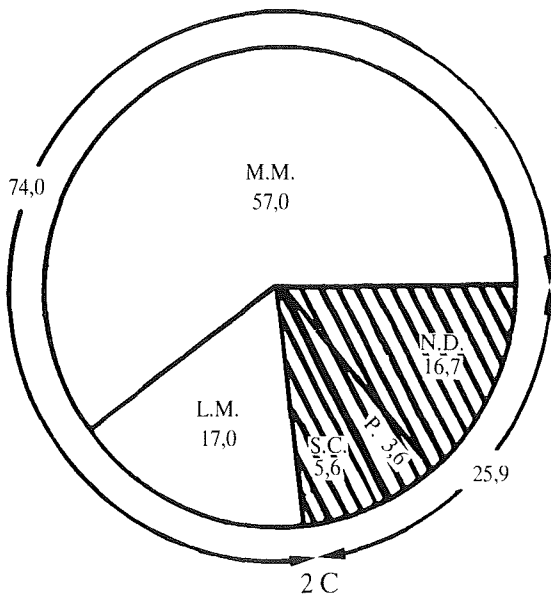
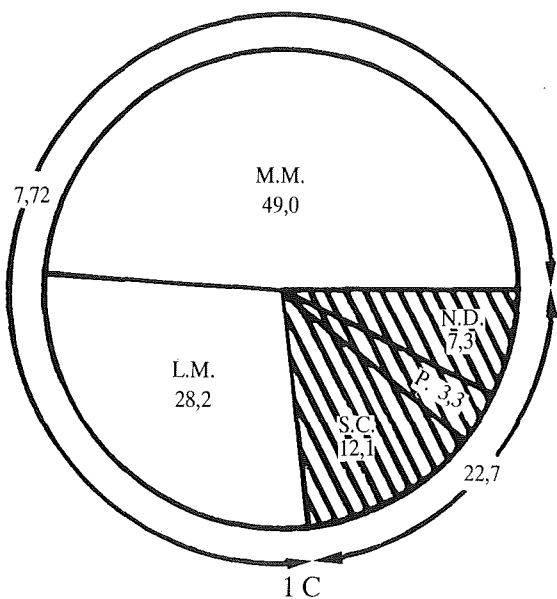


Fig. 1.—Escala de Hamilton para la ansiedad.

CRITERIO MEDICO



CRITERIO PACIENTE



Porcentaje de la muestra:

M.M.: mucho mejor

S.C.: sin cambios

P.: peor

L.M.: ligeramente mejor

N.D.: no determinado

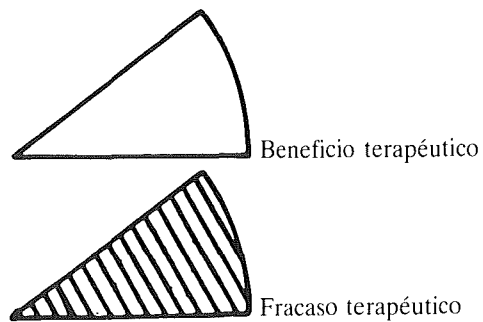


Fig. 2.—Análisis de intención de tratar.

Cuando se determinaron los factores asociados a la aparición de efectos adversos se observó asociación positiva entre estos y diagnóstico ($p < 0,001$) con mayor frecuencia relativa de efectos adversos en los diagnósticos de depresión y otras neurosis. Se observó asociación significativa con la utilización de otros psicofármacos ($p < 0,001$) donde los efectos adversos fueron más frecuentes.

No hubo asociación significativa entre efectos adversos y los tres grupos de edad establecidos (X^2) si bien el ANOVA mostró una edad media superior en el grupo de pacientes con efectos adversos ($X = 43,2 \pm 1,0$ años, con efectos adversos frente a $40,2 \pm 0,5$ años. Sin efectos adversos; $p < 0,01$). No se observó asociación significativa con la posología, tratamiento no psiquiátrico y utilización de anticonceptivos ($p < 0,1$).

Los efectos secundarios fueron valorados como leves en 90 casos; moderados en 114 y graves en 9 casos. En total condicionaron 50 reducciones de dosis y 30 abandonos.

La relación causal con el tratamiento con BTZ se presenta en la tabla VII.

Tabla VII. EFECTOS ADVERSOS CONDICIONANDO EL TRATAMIENTO

Condición	Frecuencia absoluta	Relación con el tratamiento		
		Probable	Posible	Dudosa
Reducción dosis	50	14	27	9
Interrupción	30	9	9	12

Probable: Relacionado con BZ; No existe otro tratamiento.
Posible: Relacionado con BZ o frecuencia $> 0,5$ % aunque exista otro tratamiento o cuando no existe otro tratamiento.
Dudoso: No relacionado con BZ y no frecuente.

Los efectos adversos cuya incidencia fue igual o superior al 0,5 %, para los que el tamaño de muestra ($n = 1.015$) tiene un poder de detección superior al 99 %, se muestran en la tabla VIII, indicando además si existía algún tratamiento asociado, así como las interrupciones y reducciones de dosis.

Ya que se detectó asociación entre aparición de efectos adversos y utilización de otros psicofármacos se indican las asociaciones BTZ-psicofármacos que se detectaron en los pacientes que mostraron efectos adversos de incidencia superior al 0,5 % de la muestra (Tabla IX).

Se comunicaron hasta 26 efectos

adversos diferentes que no aparecen en la tabla anterior. Cada uno de ellos mostró incidencia inferior al 0,5 %, condicionando entre todos ellos 13 interrupciones del tratamiento y 7 reducciones de dosis.

A lo largo del tratamiento se produjeron 139 abandonos (14,8 % de la muestra) de los cuales 109 se debieron a incumplimiento y 30 a interrupciones por efectos adversos.

Discusión

En esta serie se han reproducido algunas de las características epidemiológicas de la ansiedad, junto con

Tabla VIII. EFECTOS ADVERSOS CON INCIDENCIA SUPERIOR AL 0,5 % DE LA MUESTRA

Efecto adverso	Frecuencia absoluta	% muestra $n = 1.015$	Fármacos asociados							
			Ninguno		Otros psicof.		No psicof.		Otros psicof. no psicof.	
Somnol./Sedac.	96	(9,4)	35	(5I 9R)	37	(7R)	16	(2I 4R)	8	(2R)
Seq. boca	68	(6,8)	22	(3R)	31	(1I 3R)	6		9	(2R)
Asten./Hipot.	19	(1,8)	7	(1I 1R)	10	(1I 5R)	1	(1I)	1	(1I)
Gastralg./Dispep.	14	(1,4)	2	(2I)	6	(2I 1R)	1	(1R)	5	(1R)
Estreñimiento	12	(1,2)	0		8	(1R)	3		1	(1R)
Mareos/Vértigo	11	(1,1)	2		5	(1I 1R)	2		2	(1R)

I: Interrupción del tratamiento. R: Reducción de dosis.

Tabla IX. EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES RECIBIENDO MAS DE UN PSICOFARMACO

		Psicofármacos en asociación									
	Frecuencia Absoluta	Ninguno	ICA	ICA+N	ICA+N+BZ	ICA+BZ	BZ	N	IMAO	Li	Otros
Somnol./Sedac.	96	54 (16 TTO NO PSIQ)	22	6	1	—	6	4	—	1 (+ BZ)	2
Seq. boca	68	22 (6 TTO NO PSIQ)	24	7	2	2	1	1	1	1	1
Ast./Hipoton.	19	8 (1 TTO NO PSIQ)	5	1	1	1	2	—	—	—	1
Gastralg./Dispep.	14	4 (1 TTO NO PSIQ)	2	—	—	1	—	2	2	1	2
Estreñimiento	12	3 (3 TTO NO PSIQ)	7	—	—	—	1	—	1	—	—
Mareos/Vértigo	11	4 (2 TTO NO PSIQ)	5	—	—	—	—	2	—	—	—

TTO NO PSIQ: Tratamiento no psiquiátrico concomitante. TCA: Antidepresivos tri o tetracíclicos. N: Neurolépticos. BZ: Ansiolíticos/hipnóticos. IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa. Li: Litio.

características conocidas como el predominio de mujeres sobre hombres o del hábitat urbano sobre el rural se ha encontrado una muestra cronificada, antigua usuaria de BZ y que estaba recibiendo psicofármacos en un 44,3 % de los casos. La principal forma de coprescripción fue con un antidepresivo, que abarcó a 1/3 de la muestra. Dicha coprescripción, se dio sobre todo en los diagnósticos de depresión y ansiedad depresión, pero en una menor medida se detectó en los grupos diagnósticos ansiedad y otras neurosis, lo que está relacionado con la utilización de antidepresivos en la agorafobia y trastornos obsesivos compulsivos^{17, 18}.

Estudios previos⁶⁻¹⁴ han demostrado la capacidad del BTZ para reducir la puntuación media en la escala de Hamilton para la ansiedad. Sin embargo, dichos estudios no han discriminado la capacidad del BTZ para actuar sobre los componentes psíquico y somático de los trastornos de ansiedad. Para este fin la escala de Hamilton se ha dividido en dos subescalas cuyos resultados aparecen en la tabla VI. El interés de esta forma de análisis radica en que determinados fármacos como los β -bloqueantes actúan sobre los síntomas somáticos pero no alivian los síntomas psíquicos¹⁹. El análisis de los resultados ítem a ítem puede indicar especificidad por un trastorno específico, como es el caso de tofisopam, que muestra efecto preferente sobre el ítem "temores" lo que permite predecir especificidad para los trastornos fóbicos²⁰. Los resultados obtenidos con BTZ (Fig. 1) muestran actividad en todos los ítems, lo que indica que este fármaco puede ser utilizado en todas las formas de ansiedad.

Aplicando un análisis de intención sobre los resultados obtenidos, un 85,4 % de la muestra experimentó alguna mejoría, según criterio médico en el primer control, porcentaje que se redujo al 76,7 % en el segundo control, debido fundamentalmente a los abandonos a lo largo del ensayo. Desde el punto de vista del paciente los porcentajes correspondientes fueron del 77,2 % y 74 % respectivamente. El número de abandonos fue de 139 (30 por efectos adversos y 100 por motivos desconocidos), lo que, considerando las características del estudio (ensayo ambulatorio multicéntrico de un mes de duración sobre una muestra cronificada y en muchos casos sujeta a polifarmacia) representa un porcentaje bajo. En conjunto la acep-

tación del tratamiento por los pacientes fue buena, aun a pesar del gran número de ellos previamente tratados con BZ, factor que en otros casos condiciona negativamente la aceptación del tratamiento, como sucede con el ansiolítico no-BZ buspirona^{21, 22, 23}.

Se encontraron efectos adversos con el 21 % de las 1.015 fichas examinadas a este respecto.

Existen numerosas publicaciones constatando un aumento en la intensidad y frecuencia de los efectos adversos de las BZ con la edad^{24, 25, 26}. Este efecto se considera relacionado con la vida media y vía metabólica de degradación del fármaco^{27, 28}. Mientras que las BZ que se metabolizan por conjugación como oxazepam, lorazepam y temazepam, sufren pocas alteraciones cinéticas con la edad, aquellas que, como diazepam y clordiazepóxido requieren metabolismo oxidativo aumentan su vida media hasta 3-6 veces cuando se comparan sus características cinéticas en jóvenes y ancianos²⁹⁻³⁴. Ello es debido a que los mecanismos oxidativos implicados estarían deteriorados en el anciano, como sucede en las enfermedades hepáticas como la cirrosis, reduciendo el aclaramiento hepático de las BZ con metabolismo oxidativo. En cualquier caso, con objeto de evitar el riesgo de un incremento de los efectos adversos, tan sólo deberían utilizarse BZ de vida media corta en los ancianos^{24, 26, 35}, recomendándose, al menos al inicio del tratamiento, dosis menores que en adultos^{36, 37}.

El BTZ presenta una vida media corta en voluntarios sanos³⁸, pero en tanto que los estudios en roedores indican un primer paso metabólico por oxidación³⁹, cabría esperar un incremento de los efectos adversos con la edad. Sin embargo el presente trabajo no ha sido capaz de detectar asociación significativa entre incidencia de efectos adversos y los tres grupos de edad establecidos, si bien el ANOVA detectó una edad media ligeramente superior ($43,2 \pm 1,0$ años) en los pacientes que presentaron efectos secundarios con respecto a los que no ($40,2 \pm 0,5$ años). Estos resultados no concuerdan con la hipótesis metabólica y estarían más de acuerdo con la propuesta de que junto a los factores cinéticos y metabólicos existen otros de carácter farmacológico que influyen en la respuesta a las BZ en el sujeto anciano⁴⁰⁻⁴².

La interacción BZ-anticonceptivos orales se considera mediada por una interferencia a nivel del citocromo

P-450 del metabolismo oxidativo de las BZ⁴³. Por tanto afecta a las BZ metabolizadas por oxidación, dando lugar a la aparición de más efectos adversos (sedación), y no a aquellas que se metabolizan por conjugación⁴⁴⁻⁴⁸. Nuestros hallazgos son parcialmente concordantes, ya que sin alcanzar significación estadística ($p < 0,1$) la incidencia de reacciones adversas fue superior en las pacientes que utilizaban anticonceptivos orales.

Se observó asociación significativa ($p < 0,001$) entre reacciones adversas y utilización simultánea de varios psicofármacos. La incidencia del 16,3 % en el grupo tratado con BTZ se elevó a un 26,8 % cuando se asociaron otros psicofármacos, debido a la suma o potenciación de efectos, fundamentalmente antidepresivos, que ocuparon los 3/4 de las coprescripciones.

Muchos de los efectos adversos producidos por antidepresivos están relacionados con su potente acción anticolinérgica. De entre ellos destaca la sequedad de boca, para la que se han estimado incidencias del 5 % y aún superiores⁴⁹. En nuestros resultados un 6,7 % de la muestra total mostró sequedad de boca, recibiendo más de la mitad de estos pacientes fármacos tri o tetracíclicos. El efecto anticolinérgico del BTZ ha mostrado experimentalmente ser muy escaso, ya que concentraciones inferiores a $10^{-5}M$ no son capaces de antagonizar las contracciones inducidas por acetilcolina en el íleon de cobayo⁵⁰. Así, la interacción BTZ-antidepresivos a este nivel puede comportar un carácter cinético, como ha sido descrito para el clordiazepóxido² en lugar del carácter farmacológico exclusivo generalmente adscrito a esta interacción⁵¹.

De los 12 casos registrados de estreñimiento, 8 recibían antidepresivos (7 tri o tetracíclicos; 1 IMAO), 1 BZ (+ BTZ) y los 3 restantes tratamiento no psiquiátrico. Por tanto los efectos anticolinérgicos observados fueron producidos en la mayoría de los casos por fármacos antidepresivos, si bien no puede descartarse una potenciación de éstos por el BTZ.

La reacción adversa somnolencia/sedación (5,3 % de la muestra total) predominó en pacientes que recibían BTZ como único psicofármaco, lo que indica que en el caso del BTZ, como en el de todas las BZ, la somnolencia es el efecto adverso más usual, si bien la interacción BZ-alcohol puede haber engrosado el porcentaje anterior, ya que un 51 % de la muestra ingería alcohol en alguna ocasión.

Habitualmente la ingesta de alcohol, que es desaconsejada durante el tratamiento con cualquier depresor del SNC, es un criterio de exclusión en los estudios clínicos con BZ debido a la potenciación de los efectos depresores de ambas sustancias. Sin embargo, esta situación no es un reflejo de la práctica habitual, ya que debido al grado de implantación del consumo de alcohol en España, resulta inevitable la prescripción de BZ a pacientes ambulatorios que ingieren alcohol en alguna medida. Por este motivo, en el presente ensayo la ingesta de alcohol fue un criterio de exclusión relativo, dependiendo del criterio médico, según la patología y hábitos del paciente y la instauración o no del tratamiento. En nuestro resultado no se observó asociación significativa entre aparición de efectos secundarios e ingesta de alcohol. Este hallazgo no debe interpretarse en el sentido de que no se produzca la lógica interacción BTZ-alcohol, ya que está sesgado por la obvia exclusión del ensayo de aquellos pacientes con hábitos alcohólicos más acusados. Dentro del efecto secundario somnolencia/sedación, aproximadamente la mitad de los pacientes ingerían alcohol en alguna cantidad mientras que el resto eran abstemios, lo que parece indicar que la interacción BTZ-alcohol tiene menor entidad que en el caso de otros depresores del SNC, si bien para demostrar este extremo sería necesario desarrollar estudios adecuados con test psicométricos.

Otros factores a considerar en la aparición de somnolencia/sedación, fueron las interacciones BZ-BZ y BZ-neuroléptico. Los antidepresivos doxepina y amitriptilina muestran efecto sedativo⁵² y en general la interacción a nivel anticolinérgico puede incidir sobre esta reacción adversa. Estos resultados parecen indicar que para el BTZ la incidencia de somnolencia/sedación es menor que para otras BZ, aunque aún así sigue siendo el efecto adverso más habitual. Una situación similar ha sido descrita para el ansiolítico no-BZ buspirona⁵³.

Una situación análoga a la descrita para la somnolencia/sedación es previsible para el efecto adverso astenia/hipotonía muscular, que apareció en 19 ocasiones. Por el contrario los problemas gástricos que aparecieron en 14 casos son difícilmente imputables a los antidepresivos, que suelen mejorar estos cuadros, y de hecho sólo se produjeron en 2 pacientes recibiendo BTZ más un antidepresivo, si bien

estuvieron presentes otras formas de coprescripción (Tabla IX).

Con respecto a la seguridad del tratamiento con BTZ puede concluirse que los efectos secundarios inducidos por este fármaco fueron poco numerosos habiéndose observado un claro incremento en aquellos pacientes tomando fármacos antidepresivos, en los que se observó un predominio de los efectos adversos propios de estos fármacos. El efecto adverso más común con BTZ fue la somnolencia, en segundo lugar sequedad de boca (muy condicionado por la utilización de antidepresivos) y con incidencia mucho menor, astenia e hipotonía muscular, gastralgias y dispepsias, mareos y vértigos. Otros efectos adversos aparecieron con frecuencia inferior a 0,5 % y en muchos casos en asociación con otros psicofármacos.

Bibliografía

1. Fagan D, Scott DB y Tiplady B. *A study of the effects of zimeldine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of temazepam in healthy volunteers*. Psychopharmacol 82: 252-55, 1984.
2. Silverman G y Braithwaite R. *Interaction of benzodiazepines with tricyclic antidepressants*. Br Med J 111, 1982.
3. King LA. *Synergistic effect of benzodiazepines in fatal amitriptyline poisonings*. Lancet II (8305): 982-83, 1982.
4. Sánchez P. *Desplazamiento de la fijación de ³H-diazepam por el fármaco QM-6008 a nivel de receptores benzodiazepínicos en sinaptosomas de corteza cerebral de rata*. Dpto Farmacol Terap Fac Med UAM (Comunicación personal).
5. Garrido J, Martínez C y Pérez J. *Interpretación del QM-6008 con una B-carbolina VIII*. Reu Nac AEF, Jaca 1984, p. 122.
6. Ballesteros MC, Conde V, Escudero JA y Moreno JL. *Experiencia clínica con un nuevo psicofármaco QM-6008*. Cuad Med Psiquiat 26: 11-47, 1974.
7. Conde V, Ballesteros MC, Moreno JL y Escudero JA. *Ensayo clínico con tiadipona (QM-6008) en pacientes psiquiátricos ambulatorios*. I Congr Mund Psiquiat Biol, Buenos Aires 1974, p. 355.
8. Conde V. *Estudio doble ciego con un nuevo psicofármaco: La tiadipona (QM-6008) diazepam y placebo*. Actas Luso-Esp VIII (6): 409-40, 1980.
9. Gabarda MP, García F, García ML y Garay M. *Ansiedad en el anciano. Tratamiento con bentazepam*. Geriatrika 2 (1): 43-45, 1986.
10. Garay J, Domínguez A, Ruiz M y Caballero JC. *La ansiedad en el anciano. Sus características y tratamiento*. Geriatrika 1 (9): 51-54, 1986.
11. Ruiz M, Zardón JM, Miró L y Frígola C.

Ensayo preclínico con el psicofármaco QM-6008. Med Clin 65 (9): 481-83, 1975.

12. Ruiz M, Fernández L y Peña J. *Ensayo clínico con tiadipona en el tratamiento sintomático de la neurosis*. Prog Psicofarm 1: 79-89, 1979.
13. Ballesteros MC, Conde V, Escudero JA y Moreno JL. *Experiencia clínica con un nuevo psicofármaco QM-6008 (tiadipona) en psiquiatría*. I Congr Mund Psiquiat Biol, Buenos Aires 1974, p. 354.
14. Ruiz M, Herrera D, Lafuente M, Buil R y Zeledón F. *Efectos colaterales de la tiadipona, estudios de farmacovigilancia*. Psiquis 3: 91-95, 1981.
15. Hamilton M. *The assesment of anxiety state by rating*. Br J Med 32: 50-55, 1959.
16. Snaith RP, Baugh SJ y Clayden AD. *The clinical anxiety scale: An instrument derived from the Hamilton anxiety scale*. Br J Psychiat 141: 518-23, 1982.
17. Holmberg G. *Anxiety disorders 0 Classification and diagnosis*. Acta Psychiatr Scand 76 (suppl 335): 7-13, 1987.
18. Ananth J. *Benzodiazepines, selective use to avoid addiction*. Postgr Med 72 (4): 271-76, 1982.
19. Greenblat DJ y Shader RI. *Farmacoterapia de ansiedad con benzodiazepinas y bloqueantes B-adrenérgicos*. En Psicofarmacología a los treinta años de progreso. Lipton MA, Dimascio A y Killam KF ed. Espaxs Barcelona, pp. 1.539-50.
20. Pellow S y File SE. *Is tofisopam an atypical anxiolytic?* Neuros Biobehav Rev 10: 221-27, 1986.
21. Murphy SM, Owen RT y Typer PJ. *Síntomas de abstinencia después de 6 semanas de tratamiento con diazepam*. Lancet (Ed Esp) 6 (4): 88-89, 1985.
22. Schwiezer E, Rickels K y Lucki I. *Resistance to the anti-anxiety effect of buspirona in patients with a history of benzodiazepine use*. New Eng J Med 314 (11): 719-20, 1986.
23. Schwiezer E y Rickels K. *Failure of buspirona to manage benzodiazepine withdrawal*. Am J Psychiatry 143 (12): 1.590-91, 1986.
24. Cook P. *Change in benzodiazepine drug activity with ageing*. In "Current trends in therapeutics in the elderly". 23-32 Conference Proceedings, Medical Education Services Limited, Oxford 1984.
25. Williams VC, Varnado GC y Nwangwu PU. *Perspectives on the clinical pharmacology of benzodiazepines*. Drug Today 21 (2): 75-96, 1986.
26. Bellantuono C, Reggi V, Tognino G y Garrattini S. *Benzodiazepines: clinical pharmacology and therapeutic use*. Drugs 19: 195-219, 1980.
27. Dettli L. *Benzodiazepines in the treatment of insomnia: Pharmacokinetic considerations. In the benzodiazepines: from molecular biology to clinical practice*. E Costa ed Raven Press New York 1983, pp. 201-23.
28. Breimer D, Jochemsen R y Von Albert HH. *Pharmacokinetics of benzodiazepines short-acting versus long acting*. Arzneim Forsch/Drug Res 30 (I, 5a): 875-81, 1980.

29. Wilkinson GR. *The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlorthalidoxepoxide oxazepam and lorazepam in man.* Acta Psychiatr Scand 274 (suppl 6): 56-74, 1978.
30. Kangas L, Iisalo E, Kanto J, Lehtinen V, Pynnönen S, Salminen I, Sillanpää M y Syvalathi E. *Human pharmacokinetics of nitrazepam: effect of age and diseases.* Eur J Clin Pharmacol 15: 163-70, 1979.
31. Roberts RK, Wilkinson GR, Branch RA y Schenker S. *Effect of age and parenchymal liver disease on the disposition and elimination of chlorthalidoxepoxide (Librium) Gastroenterol.* 75 (3): 479-85, 1978.
32. Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, Johnson RF, Dchenker S y Wilkinson GR. *Effects of ageing and liver disease on disposition of lorazepam.* Clin Pharmacol Ther 24 (4): 411-19, 1978.
33. Klotz U, Avant GR, Huyompa A, Schenker S y Wilkinson GR. *The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult men.* J Clin Invest 55: 347-59, 1975.
34. Greenblatt DJ y Shader RI. *Effects of age and other drugs on benzodiazepine kinetics* *Arzheim-Forsch/Drug. Res* 30 (I, 5a): 886-90, 1980.
35. Roth T, Hartse KM, Zorick FJ y Kaffeman ME. *The differential effects of short- and long-action benzodiazepines in nocturnal sleep and daytime performance* *Arzheim-Forsch/Drug. Res* 30 (I, 5a): 891-94, 1980.
36. Kales A y Kales JD. *Adjunctive treatment of insomnia with hypnotic drugs. In Evaluation and treatment of insomnia.* Kales A y Kales JD ed, Oxford Univ Press New York pp. 249-81, 1984.
37. Rickles K. *The clinical use of hypnotics: indications for use and the need for a variety of hypnotics.* Acta Psychiatr Scand 74 (suppl 332): 132-41, 1986.
38. González F, Mariño EL y Domínguez Gil A. *Pharmacokinetic of tiadipone: a new anxiolytic.* Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 24 (9): 482-84, 1986.
39. Idoipe A, Martínez MR, Alsasua A, González E y García de Jalón P. *Cinética de eliminación de tiadipona.* Arch Farmacol Toxicol II: 123-32, 1976.
40. Castledon CM, George CF, Mercer D y Hallet C. *Increased sensitivity to nitrazepam in old age.* Br Med J 1: 10-12, 1987.
41. Greenblatt DJ y Shader RI. *Caution on use of benzodiazepines in the elderly.* New Engl J Med 300: 1.054-55, 1979.
42. Cook PJ. *Benzodiazepine hypnotics in the elderly.* Acta Psychiatr Scand 74 (Suppl 332): 149-58, 1986.
43. Abernathy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Moschitto LJ, Marmatz JS y Shader RI. *Impairment of diazepam metabolism by low-dose estrogen containing oral contraceptive steroids.* N Engl J Med 306: 791-92, 1982.
44. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, Wender DB, Phillips JP y Smith RB. *Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam and lorazepam kinetics.* Clin Pharmacol Ther 36: 683-90, 1984.
45. Abernathy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, Weyers D, Divoll M, Marmatz JS y Shader RI. *Lorazepam and Oxazepam kinetics in women on low-dose oral contraceptive.* Clin Pharmacol Ther 33: 628-32, 1983.
46. Greenblatt DJ, Abernathy DR, Morse DS, Marmatz JS y Shader RI. *Clinical importance of the interaction diazepam and cimetidine.* N Engl J Med 310: 1.639-43, 1984.
47. Ellinwood EH, Easlet ME, Linnoila M, Molter DW, Heatherly DG y Bjornson TD. *Effects of oral contraceptives on diazepam-induced psychomotor impairment.* Clin Pharmacol Ther 35: 360-66, 1984.
48. Abernathy DR, Greenblatt DJ y Shader RI. *Benzodiazepine hypnotic metabolism: drug interactions and clinical implications.* Acta Psychiatr Scand 74 (Suppl 332): 32-38, 1986.
49. Boston collaborative drug surveillance program. *Adverse to the tricyclic antidepressants drug.* Lancet 1: 529, 1972.
50. Fernández-Tomé MP, Fuentes JA, Madroñero R y Del Río J. *Pharmacological properties of 6,7-Tetramethylene-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-thieno-2,3-e-1,4-diazepin-2-one (QM-6008). Thiadipone, a new psychotropic drug.* *Arzheim-Forsch/Drug Res* 25 (6): 296-34, 1975.
51. Barclay AM. *Psychotropic drugs in the elderly: election of the appropriate agent.* Postgrad Med 77 (8): 153-62, 1985.
52. Thompson TL, Moran MG y Nies AS. *Psychotropic drug use in elderly.* N Engl J Med 308 (4): 194-99, 1983.

PHARMACOLOGICAL SURVEILLANCE STUDY OF BENTAZEPAM IN AMBULATORY PSYCHOTIC PATIENTS

Summary

A farmacovigilance study was performed upon 1,046 ambulatory patients that have been treated in external psychiatric consultation with Bentazepam. The sample size made possible to detect with 99 % of security the incidence higher to 5 % secondary effects, as mouth dryness, somnolence, asthenia, gastralgias/dyspepsias, constipation and sickness. It has as well been possible to detect the most usual ways of coprescription, and the most frequent was with antidepressants drugs that undertook approximately 1/3 of the sample and that it was responsible for some of the secondary effects observed. The Bentazepam treatment cut down significantly the score mean in Hamilton scale for the anxiety after 10-15 days of treatment. According to an intention analysis a therapeutic profit was got in the 76.7 % of the sample depending on medical criteria and the 74.0 % on patient criteria after 20-30 days of the treatment. The results obtained are discussed in terms of the sample characteristics.

NERDIPINA

NUEVA PRESENTACION 60 ml
suspensión oral

COMPOSICION. Por grageas: Nicardipino clorhidrato (D.C.I.), 20 mg; Excipiente, c.s. Por ml: Nicardipino clorhidrato (D.C.I.), 20 mg; Excipiente, c.s.

PROPIEDADES. El nicardipino es un fármaco que antagoniza la entrada de iones de calcio a través de los canales lentos de las membranas celulares del tejido muscular liso vascular. Químicamente es un derivado de la dihidropiridina, relacionado con nifedipina, nitrendipina, etc. Administrado por vía general, el nicardipino es un vasodilatador que disminuye las resistencias periféricas totales y reduce la presión arterial. Después de la administración oral, el nicardipino se absorbe rápida y completamente. Posteriormente sufre metabolismo de primer paso en el hígado y se metaboliza, dando lugar a metabolitos inactivos. Se excreta principalmente a través de la bilis y las heces. Menos del 1% del fármaco original se recoge en la orina.

INDICACIONES. Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, moderada o leve. Prevención y tratamiento de la isquemia por infarto cerebral y sus secuelas. Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea.

POSOLOGIA. La dosis se ajustará individualmente para cada paciente. Puede iniciarse el tratamiento con una dosis de 20 mg (1 ml) tres veces al día, que se puede aumentar a 30 mg (1.5 ml) tres veces al día. Antes de incrementar la dosis deben transcurrir tres días con la dosis inicial para poder alcanzar unas concentraciones plasmáticas estables. Las dosis elevadas ensayadas han oscilado entre 20 (1 ml) y 40 mg (2 ml) tres veces al día. Si se considera necesario el nicardipino puede administrarse junto con diuréticos o beta-bloqueantes. Uso en ancianos: Aunque los estudios no han mostrado diferencias significativas se debe administrar con cuidado en ancianos, recomendándose iniciar el tratamiento con 20 mg (1 ml) dos veces al día. Según la respuesta puede modificarse, pero manteniendo la pauta de dos tomas al día. Insuficiencia renal: Iniciar con dosis de 20 mg (1 ml) tres veces al día, ajustando la dosificación posteriormente. Insuficiencia hepática: Se debe administrar cuidadosamente en pacientes con la función hepática alterada, iniciando el tratamiento con 20 mg (1 ml) dos veces al día. Según la respuesta puede modificarse, pero manteniendo la pauta de dos tomas al día.

CONTRAINDICACIONES. Hipersensibilidad a nicardipino. Hemorragias cerebrales recientes. Hipertensión endocraneal. Accidente cerebrovascular agudo. Estenosis aórtica avanzada. Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES. Debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas y/o renales. Es conveniente suspender el tratamiento si, durante el mismo, aparecen alteraciones de los parámetros de la función hepática renal. Interrumpir la administración si se presenta dolor isquémico (angina de pecho) a los 30 minutos de iniciar la terapia. Cuando el tratamiento con nicardipino se utilice para sustituir una terapia de beta-bloqueantes, éstos no se interrumpirán de forma brusca. Debe reducirse la dosis de beta-bloqueante de forma gradual, durante 8-10 días preferentemente.

INTERACCIONES. No administrar con otros vasodilatadores para evitar suma de efectos. Se tendrá precaución en la administración junto a hipotensores. No administrar con terapias de digoxina, ya que puede potenciar los efectos de ésta. El nicardipino incrementa las concentraciones plasmáticas de la clonidina. La clonidina incrementa los niveles plasmáticos de nicardipino. Los pacientes que reciban simultáneamente estos dos fármacos deben ser monitorizados cuidadosamente.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Ocasionalmente puede aparecer: sofocación, dolor de cabeza, vértigo, astenia y náuseas, dolor epigástrico, estreñimiento, diarrea, hipotensión, edema de miembros inferiores, palpitaciones, debilidad, somnolencia, insomnio, salivación y micción frecuente. En casos raros, elevaciones pasajeras de los parámetros de la función hepática o renal (SGOT, SGPT, bilirrubina sérica, glucemia, fosfatasa alcalina, BUN, creatinina sérica).

INTOXICACION Y TRATAMIENTO. Una sobredosificación puede producir hipotensión sistémica grave y taquicardia refleja, así como alteraciones de la función hepática y necrosis local. El tratamiento consiste en vigilar las funciones cardíaca y respiratoria, colocando al paciente en forma tal que se impida la asfixia cerebral. Se vigilará también la presión arterial. La administración I.V. de gluconato cálcico puede ayudar a eliminar los efectos del bloqueo del calcio. Los vasopresores (levaterenol) pueden ser útiles para combatir una hipotensión profunda.

PRESENTACION. Envase con 30 grageas P.V.P. (IVA): 1.598 ptas. Envase con 60 grageas P.V.P. (IVA): 3.196 ptas. Envase conteniendo 30 ml de suspensión P.V.P. (IVA): 1.256 ptas. Envase conteniendo 60 ml de suspensión P.V.P. (IVA): 2.492 ptas.

* Nicardipino clorhidrato, Yamanouchi Pharmaceutical Co. Japón.



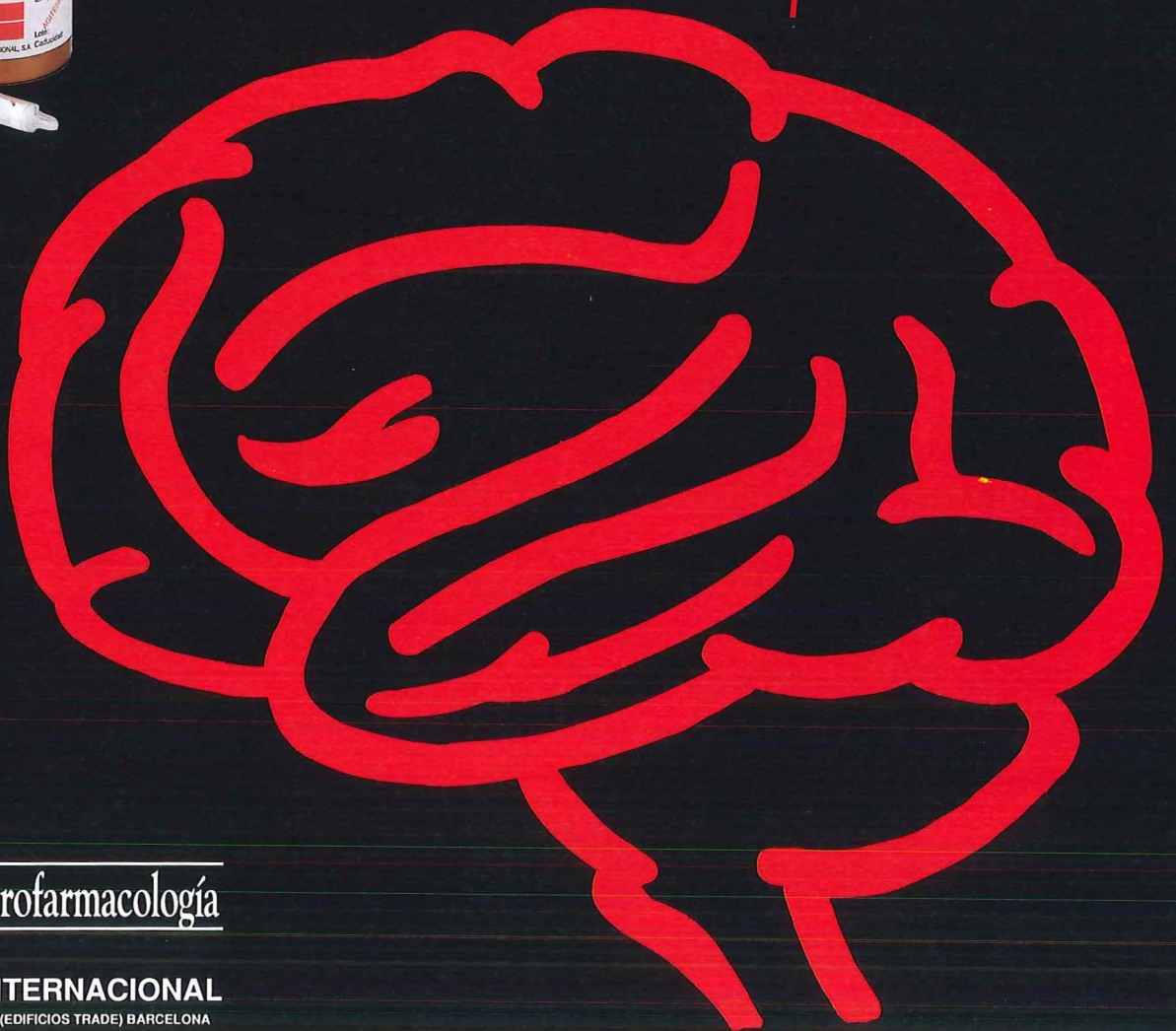
30 - 60 ml.
30 - 60 grageas

EN LA DECADA DEL CEREBRO..

NERDIPINA

NUEVA
PRESENTACION

60 ml
suspensión oral



 División Neurofarmacología



FERRER INTERNACIONAL
GRAN VIA CARLOS III, 94 (EDIFICIO TRADE) BARCELONA