

También en este número:

La molsidomina vuelve a estar comercializada

pág. 4

Síndrome de Parkinson por cinaricina: el precio (no sólo económico) de los placebos

Recientemente se ha sugerido,^{1,2} que la cinaricina, un derivado piperacínico con propiedades antihistamínicas de amplísimo uso en nuestro país, puede inducir síndrome de Parkinson. La eficacia terapéutica de la cinaricina para las indicaciones recomendadas por los laboratorios que la comercializan no ha sido demostrada. Nos encontramos pues ante un fármaco que produce un beneficio quizá nulo y un efecto indeseable grave, de frecuencia indeterminada. En 1985 las ventas de especialidades que contenían cinaricina a cargo de la Seguridad Social fueron de 6.200 millones de pesetas.

La sospecha inicial

Un artículo recientemente publicado¹ describe una serie de 11 pacientes que presentaron síndrome de Parkinson mientras seguían tratamiento con cinaricina. Las edades de estos pacientes estaban comprendidas entre 65 y 83 años; había 8 mujeres y 3 hombres.

Todos ellos tomaban una dosis de 150 mg al día. En 5 casos la cinaricina había sido prescrita para el tratamiento de vértigos y en 3 como consecuencia de un accidente vascular cerebral. En 5 pacientes la patología parkinsoniana apareció 6 meses después de haber comenzado el tratamiento, en 3 a los dos años y en el resto al cabo de más de 3 años. Al suspender el tratamiento, la reacción desapareció en 10 pacientes, al cabo de 2 a 6 meses; sin embargo, una mujer de 83 años todavía presentaba síntomas un año después de dejar el tratamiento. Es especialmente interesante que entre estos 11 pacientes una mujer de 78 años había sido diagnosticada de enfermedad de Parkinson después de

tomar 150 mg al día de cinaricina durante 5 meses, para el tratamiento de un cuadro vertiginoso. Dejó de tomar el fármaco y 4 meses después el temblor le había desaparecido. En ocasión de un segundo episodio de vértigo, volvió a tomar el fármaco, el temblor reapareció y al volver a suspender el tratamiento el temblor desapareció.

En el marco del programa de la tarjeta amarilla, hemos recibido siete notificaciones más de posibles reacciones adversas asociadas al uso de cinaricina.

La sospecha toma cuerpo

Un estudio todavía más reciente² ha confirmado las sospechas iniciales. Se trata de un ensayo a doble ciego, controlado con placebo. En el se incluyó a 20 pacientes con enfermedad de Parkinson, 9 hombres y 11 mujeres, que presentaban una incapacidad escasa. Los pacientes fueron asignados al azar a dos grupos: cinaricina (150 mg al día) o placebo. Ambos grupos eran comparables en cuanto a la edad, tiempo de evolución de la enfermedad y dosis de levodopa que tomaban. Se realizó una exploración basal, y dos más durante el tratamiento: la primera unas 6-7 semanas después de comenzar el tratamiento y la segunda aproximadamente a las 8-9 semanas. De los 10 pacientes tratados con cinaricina, 4 tuvieron que abandonar porque se les apreció un empeoramiento de la enfermedad al cabo de 4, 6, 11 y 58 días de tratamiento. Entre los 10 pacientes tratados con placebo, no hubo ninguno que tuviera que abandonar (uno de ellos, sin embargo, tuvo que incrementar la dosis de los medicamentos antiparkinsonianos). La evolu-

ción de otros parámetros habitualmente utilizados para determinar la gravedad de la enfermedad de Parkinson fue concordante con estos datos. Los autores concluyen que la cinaricina tiene un efecto parkinsonigeno.

De las 7 notificaciones recibidas en Cataluña citadas anteriormente, 4 describen casos de temblor atribuido a cinaricina; en una quinta se describe un agravamiento de un síndrome de Parkinson. El archivo de notificaciones de la OMS contiene como mínimo tres casos adicionales de temblor, en dos de ellos acompañado de otra sintomatología extrapiramidal.

Una reciente publicación⁸ describe 12 pacientes que presentaron sintomatología extrapiramidal que fue atribuida a la flunaricina (Sibelium®, Flerudin®, Flurpax®); la flunaricina es un derivado difluorado de la cinaricina, con una vida media muy prolongada (4 a 19 días) y una elevada afinidad por el sistema nervioso.⁴ El archivo de notificaciones de la OMS contiene además un mínimo de 6 casos de sintomatología extrapiramidal atribuida a flunaricina, en 5 casos tras su administración a las dosis recomendadas por el fabricante.

Farmacología de la cinaricina

La cinaricina es un antihistamínico piperazínico. Antagoniza la contracción de la musculatura lisa inducida por diversos productos. Además, al igual que su derivado difluorado flunaricina, es capaz de producir una reducción del paso del calcio a la musculatura lisa vascular.^{5,6} Por estos motivos se dice que se trata de un antihistamínico, y además bloqueador de los canales del calcio. Además, la cinaricina deprime los reflejos oculo vestibulares inducidos por estimulación calórica del laberinto y tiene otras propiedades antihistamínicas.⁵

Es sorprendente que para un fármaco de uso tan corriente como la cinaricina, se disponga de tan escasa información farmacocinética. Se suele citar un valor de $t_{1/2}$ de 3,2 horas.⁷ El principal problema de este estudio es que fue realizado con voluntarios de 21 a 32 años, y la cinaricina se utiliza sobre todo en personas de edad avanzada. Sorprende también que, con un $t_{1/2}$ tan breve, se suele recomendar una pauta de administración en dos tomas al día.

Entre 1966 y 1972 se publicaron 4 ensayos clínicos controlados con placebo sobre la cinaricina en patología "vasculocerebral".⁸⁻¹¹ La cinaricina fue administrada a dosis de 25 a 50 mg al día, lo que contrasta con la dosis habitualmente recomendada de 75 mg cada 12 horas. El número de pacientes incluidos fue de 21,⁸ a 26,⁹ 30,¹⁰ y 72.¹¹ De los 72 pacientes incluidos en un estudio, sólo 30 completaron el período de observación de 16 semanas. Los criterios de inclusión de los pacientes estaban generalmente mal definidos, excepto

en un ensayo,¹⁰ que incluyó 4 oligofrénicos, 6 psicóticos involutivos, 2 alcohólicos crónicos, 17 esquizofrénicos y un psicópata. (¡!). En general no se especificaban los criterios de evaluación clínica, y cuando se hacía las diferencias no eran estadísticamente significativas.⁹

En cuanto al uso de la cinaricina en las afecciones vestibulares, sólo conocemos un ensayo clínico a doble ciego, aparte de los numerosos estudios sobre el nistagmo experimental, o abiertos (sin grupo de control). Este estudio¹² incluye una muestra heterogénea de pacientes (subdivididos en cuatro grupos clínicos), en número insuficiente (un total de 55) y los criterios clínicos de evaluación están poco definidos.

Los efectos indeseables descritos hasta ahora no parecían muy importantes, aunque es difícil definir su frecuencia: erupciones cutáneas, dermatitis, prurito, somnolencia, mareo, cefaleas y diarrea. No obstante, se debe tener en cuenta la diferencia antes citada entre las dosis utilizadas en los ensayos clínicos y las dosis más comúnmente recomendadas.

Se puede concluir por lo tanto que se desconoce la farmacocinética clínica de la cinaricina; que no se dispone de ensayos clínicos controlados adecuados que demuestren su eficacia clínica, y que la dosis probada en los estudios anteriores a su comercialización es inferior a la recomendada y generalmente utilizada en clínica.

La utilización de la cinaricina en España

La *Guía de Especialidades Farmacéuticas*, publicada anualmente por el *Consejo General de Colegios de Farmacéuticos*, incluye, en su edición de 1986, 11 especialidades farmacéuticas que contienen cinaricina (véase la tabla 1). En 1984 en España se dispensaron a cargo de la Seguridad Social más de 9 millones de unidades de las especialidades que contenían cinaricina. En Cataluña se calcula que unas 65 de cada 1.000 personas de más de 60 años toman regularmente un producto que contenga este fármaco. Un estudio que tiene más de 10 años¹³ sugería que la mayoría de los médicos que prescriben una de las especialidades más conocidas de este grupo no conocían ni tan sólo los principios activos que contenían. Datos más recientes¹⁴ sugieren que en 1984 la situación no había cambiado sustancialmente en este sentido.

Tal como se puede apreciar en la tabla 1, las dosis diarias recomendadas varían, para las mismas indicaciones, desde 40 mg a 150 mg al día según la especialidad farmacéutica considerada. En consecuencia, si el riesgo de inducir síndrome de Parkinson depende (al menos en parte) de la dosis, el riesgo quizá sea diferente para cada especialidad.

Tabla 1. Especialidades farmacéuticas que contienen cinaricina comercializadas en España

nombre	número de principios activos que contiene	año de comercialización	presentaciones	ventas en el año 1985 (miles de unidades)	dosis diaria recomendada
Clinadil®	2	1975	cáps con cinaricina (20 mg) + dihidroergocristina (1,5 mg) gotas, igual composición por ml	796	1 cáps ó 1 ml x 2
Diclamina®	2	1968	comp con cinaricina (20 y 60 mg) + heptaminol (50 y 150 mg) gotas con cinaricina (20 mg) + heptaminol (50 mg) por ml	2.174,7	1 comp ó 1 ml x 3
Difusamina®	4	1976	comp con cinaricina (25 mg) + dextrano (57 mg) + heptaminol (100 mg) + piricarbato (250 mg)	27,3	1-2 comp x 3
Ederal®	2	1975	comp con cinaricina (25 mg) + dobesilato cálcico (250 mg)	549,4	1 comp x 3
Geromidyn®	5	1978	cáps con cinaricina (25 mg) + dihidroergotoxina (1 mg) + picolamina (20 mg) + piridoxina (100 mg) + proxifilina (100 mg)	6,7	1 cáps x 3
Hiposcleran®	2	1977	comp con cinaricina (20 mg) + alufibrato (360 mg)	11,9	
Neorgine®	3	1982	comp con cinaricina (37,5 mg) + dihidroergotoxina (1,5 mg) + heptaminol (75 mg) soluc, igual composición por dosis	73,1	1 comp x 3; soluc 1,5 ml x 3
Ornade®	3	1965	grag con cinaricina (10 mg) + yoduro de isopropamida (2,5 mg) + fenilpropanolamina (50 mg); recomendado sobre todo para el tratamiento sintomático de cuadros de congestión nasal	180,7	1 gragea x 1-3
Pervasum®	1	1983	cáps con cinaricina micronizada (75 mg)	61,4	75 mg x 2
Stugeron®	1	1976	cáps con cinaricina (75 mg) gotas, igual composición por ml	5.807,7	75 mg x 2
Vasoten®	2	1977	comp con cinaricina (20 mg) + alufibrato (360 mg)	19,1	2 comp x 3

Placebos peligrosos: ¿hasta cuándo?

Durante 1985 el grupo conocido con el nombre de "vasodilatadores periféricos" ha sido el primero en ventas (expresadas en valor en pesetas) en la Seguridad Social, y ha supuesto un 7,4% del gasto total en farmacia, es decir 14.720 millones de pesetas.¹⁵ Estos medicamentos no tienen una eficacia terapéutica demostrada, y se consideran placebos (véase el *Índex Farmacològic*, págs 60-62). No se trata de los únicos placebos con ventas elevadas en España: también algunos fármacos vendidos como antiagregantes plaquetarios, pero sin efectos tera-

péuticos demostrados, ocupan lugares privilegiados en la lista de ventas de 1985.

La prescripción de un placebo puede estar justificada en algunos casos (véase el *Índex Farmacològic*, págs 185-187). Pero el placebo debe tener dos características: estar desprovisto de efectos adversos y no ser caro. Es evidente que los llamados vasodilatadores y reactivadores cerebrales no cumplen estas condiciones, pues son poco conocidos. En el Boletín Informativo nº5, de enero-febrero de 1986, ya informábamos que se había retirado del mercado otro de estos fármacos inútiles, el suloctidil, porque había producido casos de ictericia y de hepatitis, algunos de ellos mortales.

La prescripción irreflexiva de un placebo puede dar la falsa sensación, tanto al médico como al paciente, de que se está procediendo a un tratamiento específico: el placebo puede ser un sustituto atractivo de la visita, cuando hay poco tiempo para atender al paciente. De ahí que el principal efecto indeseable del uso irracional de cualquier placebo sea retrasar la aplicación de un tratamiento realmente eficaz.

Pero con la cinaricina nos encontramos con un nuevo efecto indeseable más específico que el de cualquier placebo y, además, grave e incapacitante. Quedan muchas preguntas por contestar. No se conoce la frecuencia de aparición del síndrome de Parkinson entre pacientes tratados con cinaricina. Quizá más relevante sería saber cuántos casos de síndrome de Parkinson inducido por cinaricina han pasado desapercibidos, teniendo en cuenta el grupo de edad que suele recibir este medicamento. No se sabe cuáles son las personas con riesgo especial de presentar síndrome de Parkinson por este tipo de medicamentos; es posible que la constitución genética juegue un papel importante.¹⁶

En la arteriosclerosis cerebral, las secuelas post-apopléjicas, la angina de pecho y los dolores postinfarto de miocardio, la cinaricina no tiene una eficacia terapéutica demostrada. Para el tratamiento sintomático del vértigo quizá no sea ni más ni menos eficaz que otros productos alternativos.¹⁷ La cinaricina tiene, además, un elevado coste social, no sólo económico sino también para la salud. No se conocen ni su dosis ni su pauta de dosificación ideales. Quizá debería ser retirada del mercado, o sólo se deberían limitar sus indicaciones al tratamiento sintomático del vértigo, o quizá también se debería reducir su dosificación. En cualquier caso, mientras no se tome alguna medida, es conveniente recoger más información. **Se deberían notificar todos los síndromes o enfermedades de Parkinson de nuevo diagnóstico o de diagnóstico reciente, con una detallada anamnesis farmacológica.**

Bibliografía

1. Marti Massó JF, Carrera N, de la Puente E. *Med Clin (Barc)*, 85, 614-616, 1985.
2. Marti Massó JF. *Neurología*, 1, 55-57. 1986.
3. Chouza C, Scaramelli A, Caamaño JL, De Medina O, Aljanati R, Romero S. *Lancet*, 1, 1303-1304. 1986.
4. Holmes B, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. *Drugs*, 27, 6-44, 1984.
5. Laporte JR. En *Drug treatment and prevention in cerebrovascular disorders*, dir por G Tognoni y S Garattini (pp 181-191). Elsevier. Amsterdam, 1979.
6. Spagnoli A, Tognoni G. *Drugs*, 26, 44-69, 1983.
7. Morrison PJ, Bradbrook ID, Rogers HJ. *Br J Clin Pharmacol*, 7, 349-352, 1979.
8. Behrens E. *Med Welt*, 38, 2029-2031, 1966.
9. Bernard A, Goffart JM. *Clin Trials J*, 5, 945-948, 1368.
10. Toledo JB, Pisa H, Marchese M. *Arzneimittel Forsch*, 22, 448-451, 1972.
11. Van der Meer-Van Manen AE. *Ned T v Gen*, 111, 256-260, 1967.
12. Philipszoon AJ. *Ned T Geneesk*, 105, 657-660, 1961.
13. Laporte J, Du Souich P, Erill S. *Rev clin esp*, 140, 269-274, 1976.
14. Divisió de Farmacologia Clínica, Universitat Autònoma. Datos no publicados, obtenidos por entrevista de facultativos escogidos al azar en centros de atención primaria del ICS en Barcelona (1984).
15. Secretaría General; Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. *Indicadores de la prestación farmacéutica*, vol 3 nº 12. Instituto Nacional de la Salud. Madrid, 1985.
16. Barbeau A, Cloutier T, Roy M, Plasse L, Paris S, Poirier J. *Lancet*, 2, 1213-1216, 1985.
17. Anònim. *Drug Ther Bull*, 19, 17-18, 1981.

La molsidomina vuelve a estar comercializada

En circular del pasado 7 de abril, Hoechst anuncia que el antiarrítmico molsidomina (Molsidain®) vuelve a estar comercializado en España. La venta de molsidomina había sido temporalmente suspendida en octubre de 1985, a causa de la

sospecha de un efecto tumorigénico en animales de experimentación (véase el Boletín Informativo nº 5, pág 7). Se ha confirmado el efecto tumorigénico en ratas, pero es evidente que esto no presupone el mismo riesgo en la especie humana.

“Notificación voluntaria de reacciones adversas. Tarjeta Amarilla” es una publicación del *Institut Català de Farmacologia*. Su redacción es totalmente independiente de la industria farmacéutica y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades lucrativas y sólo persigue la promoción de un uso más racional de los medicamentos.