



INFORME TECNICO Nº 07 – 2010

Cinarizina 75 mg tabletas

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	Dimenhidrinato 50mg tabletas
ATC/DCI: ²	N07CA02/ Cinarizina
DDD: ²	90 mg
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Abril 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Trastornos laberínticos: Vértigos, Mareos, síndrome Meniere Trastorno de circulación cerebral Trastorno vascular periférico

1.2 INTRODUCCIÓN

- Hay tres sistemas básicos - la visión, la propiocepción, y el sistema vestibular (en el oído interno y su centro neurológico se sitúa en el tronco del encéfalo) - que son utilizados por el cerebro para dar estabilidad ocular, el control de la marcha y el equilibrio durante los movimientos del cuerpo. Un trastorno del sistema vestibular ocasiona síntomas de desorientación espacial. La queja de un paciente de mareo puede ser causado por una variedad de factores como mareos pre-síncope, desequilibrio, distorsión visual y debe diferenciarse clínicamente de vértigo o mareo de origen vestibular.⁴
 - **Vértigo:** Es una falsa ilusión de movimiento del entorno (objetivo) o de uno mismo (subjetivo), acompañado de grados variables de náuseas, vómitos y sudoración. No existe pérdida de conciencia ni caída. En un 85% los síntomas proceden del laberinto, pero un 15% tienen su asiento en el tronco cerebral.⁵
 - **Mareo:** implica una vaga sensación, en la que el paciente no muestra seguridad en la percepción de la gravedad y el movimiento.⁵

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

⁴ Underbrink M. Medical Management of Vestibular Disorders and vestibular Rehabilitation. UTMB, Dep of Otolaryngology. 2004

⁵ Ramirez R. Tratamiento de los trastornos del equilibrio. Inf Ter Sist Nac Salud 2002;26:44-47



Fisiopatología:

- El laberinto vestibular es responsable de detectar movimientos de la cabeza tanto lineales y angulares. Cada uno está compuesto de tres canales semicirculares (CSC) que detectan el movimiento de rotación o aceleraciones angulares y dos órganos otolitos que detectan la aceleración lineal. Las neuronas receptoras vestibulares consisten en células ciliadas localizadas en los CSC anterior, posterior y horizontal, el utrículo, y el sáculo. Estas células reaccionan al movimiento, al incrementar o disminuir su tasa de descarga, según la dirección del desplazamiento ciliar. Los impulsos de esos órganos se transmiten por las fibras del VIII par craneal, que transcurren por el conducto auditivo interno, emergen en el ángulo pontocerebeloso y hacen sinapsis en los núcleos vestibulares.⁶
- Además de un funcionamiento normal del sistema vestibular, el equilibrio requiere la colaboración del sistema visual (vestíbulo-ocular) y propioceptivo (vestibuloespinal). Los receptores del sistema visual proporcionan la información necesaria para dar una imagen retiniana estable durante el movimiento de la cabeza. Los receptores somatosensoriales del sistema propioceptivo proporcionan información referente a gravedad, posición y movimiento de músculos y articulaciones.⁶ Cualquier injuria que altere la calibración o el equilibrio entre los sistemas conduce a la sensación de vértigo o pérdida del equilibrio. Si este proceso es agudo, el resultado por lo general es el vértigo. Si es más crónico, se presenta un desequilibrio.⁴
- En cuanto a las alteraciones del oído interno debemos mencionar, por orden de frecuencia, el vértigo posicional paroxístico benigno, la Enfermedad de Menière y la Neuritis vestibular. Otras causas de origen otológico o periféricos son los tumores (neurinoma del acústico), traumáticos, infecciosos, tóxicos o idiopáticos. Dentro de la patología neurológica, la de origen vascular y la esclerosis múltiple son las de mayor incidencia.^{4,5,6}

Enfermedad de Menière

- La enfermedad de Menière es un trastorno del oído interno caracterizado por episodios recurrentes de vértigo espontáneo, pérdida de la audición fluctuante y acúfenos, a menudo con una sensación de plenitud en el oído. El trastorno puede subdividirse en dos categorías. Normalmente es idiopático en cuyo caso se llama enfermedad de Menière. También puede ser secundario a varios trastornos del oído interno, en cuyo caso se denomina síndrome de Menière.^{7,8}
- La enfermedad de Menière alcanza su máxima frecuencia entre los 40 y 60 años de edad, aunque también pueden estar afectadas personas más jóvenes. Su incidencia se estima entre 50 y 350 por cien mil habitantes por año.⁷
- La enfermedad de Menière se asocia con hidropesía endolinfática, es decir, elevación de la presión de la endolinfa en el laberinto membranoso del oído interno. La causa de la hidropesía no es conocida en la mayoría de los casos. Los trastornos específicos que afectan el oído interno que se asocian con hidropesía incluyen la fractura del hueso temporal, la sífilis, el hipotiroidismo, el síndrome de Cogan y la displasia de Mondini. No se ha probado una relación causal directa entre la enfermedad de Menière y la hidropesía endolinfática.^{7,8}

⁶ Derebery MJ. Et al. Diagnóstico y tratamiento del vértigo. Rev Cubana Med 2000;39(4):238-53

⁷ James AL, Burton MJ. Betahistina para la enfermedad o síndrome de Menière (Revisión Cochrane traducida). En : La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford. Fecha de la modificación más reciente: 23 de Noviembre 2000.

⁸ Dinces E A, et al . Menière´s disease. UpToDate. Last literature review version 18.1: Enero 2010.

- El trastorno no siempre es fácil de diagnosticar y no hay ninguna prueba diagnóstica que se considere el estándar de oro (*gold standard*). La American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO-HNS) ha publicado pautas de diagnóstico que han sido revisadas en dos oportunidades, pero no son universalmente aceptadas. No obstante, proporcionan una norma que puede aplicarse fácilmente en la práctica clínica normal. Brevemente, estas pautas estipulan actualmente que un diagnóstico "definitivo" sólo puede emitirse en base a, por lo menos, dos episodios espontáneos de vértigo rotatorio de 20 minutos de duración como mínimo, confirmación por audiometría de una pérdida auditiva neurosensorial, más acúfenos y/o una sensación de plenitud auditiva. Estos criterios excluyen la mayor parte de los demás cuadros vestibulares, pero también es necesaria la investigación adicional para excluir otras patologías. Idealmente, el objetivo del tratamiento es:^{7,8}
 - Reducir el número y gravedad de ataques agudos de vértigo,
 - Mejorar la pérdida auditiva y los acúfenos asociados con estos ataques.
 - Aliviar cualquier síntoma crónico (p.e., acúfenos y pérdida de equilibrio).
 - Prevenir la progresión de la enfermedad, en particular la pérdida del oído y de la función de equilibrio que caracterizan al trastorno.

Ninguna modalidad de tratamiento ha demostrado lograr todos estos objetivos. De hecho, se carece lamentablemente de una base de pruebas para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Menière.

Trastorno de circulación cerebral:

- La enfermedad cerebrovascular es uno de los motivos más frecuentes de asistencia neurológica urgente y constituye un serio problema de salud pública. Según la OMS, esta afección representa la tercera causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos. Las enfermedades cerebrovasculares o ictus son causadas por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Existen diversos tipos de ictus, según la naturaleza de la lesión producida en la isquemia cerebral y la hemorragia cerebral. Sin embargo, debido a la presencia de diferentes enfermedades o subtipos de ictus, el perfil evolutivo, las características de la neuroimagen, la naturaleza, el tamaño y la topografía de la lesión, el mecanismo de producción y la etiología, se utilizan numerosos términos para describir las enfermedades cerebrovasculares.⁹

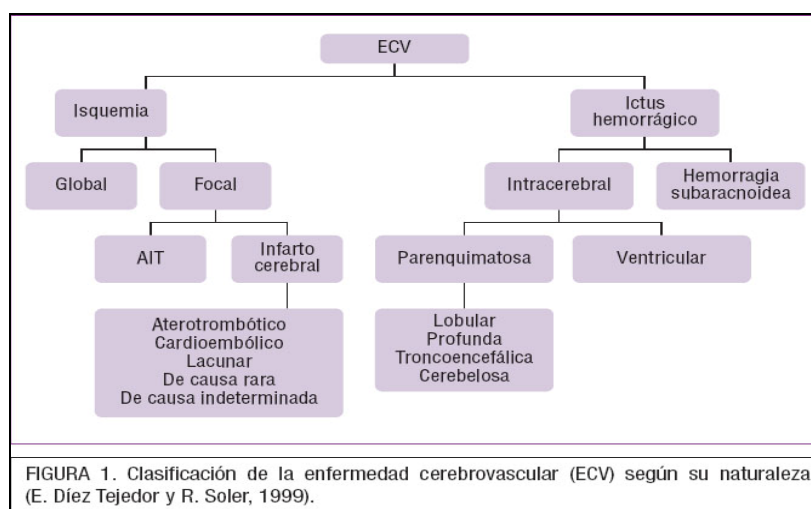


FIGURA 1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular (ECV) según su naturaleza (E. Díez Tejedor y R. Soler, 1999).

⁹ E. Díez Tejedor y B. Fuentes. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. 2006, Sociedad Española de Neurología



Trastorno vascular periférico:

- La enfermedad vascular periférica es un trastorno de la circulación lenta y progresiva. Las enfermedades vasculares periféricas pueden ser arteriales (oclusivas o funcionales), venosas, arteriovenosas combinadas o linfáticas. Las enfermedades arteriales oclusivas son la oclusión arterial periférica y la tromboangiítis obliterante. Las enfermedades arteriales funcionales pueden ser vasospásticos (fenómeno y enfermedad de Raynaud, acrocianosis) o vasodilatadores (eritromelalgia). Pueden ser secundarios a un defecto local en los vasos sanguíneos o a alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático o pueden acompañar a una enfermedad vascular orgánica. Las enfermedades venosas son las trombosis venosas y las venas varicosas. Entre los trastornos arteriovenosos combinados se incluyen las fístulas arteriovenosas y entre los linfáticos el linfedema y el lipedema.¹⁰

1.3 FARMACOLOGÍA

- Cinarizina es un derivado de la piperazina, farmacológicamente es un antihistamínico H1 y un antagonista polivalente no competitivo de los agentes vasoconstrictores que reduce la respuesta vascular a la epinefrina, norepinefrina, serotonina, angiotensina, dopamina y otras hormonas vasoactivas.¹¹
- Mecanismo de acción: Es un inhibidor de la vasoconstricción periférica inducida por la despolarización del cloruro de potasio, actuando selectivamente en la inhibición de la entrada de calcio hacia las células despolarizadas, reduciendo de ese modo, la biodisponibilidad de los iones de calcio libres para la inducción y mantenimiento de la contracción en el músculo liso.¹¹
- Farmacocinética:¹¹
 - Absorción: Después de la administración oral, la cinarizina se absorbe en forma rápida y extensa. La absorción desde el tracto gastrointestinal depende de la acidez gástrica, que varía ampliamente entre los pacientes y explica la variación en la biodisponibilidad oral de cinarizina. La concentración máxima (pico) promedio en el plasma después de una dosis simple y múltiple de 75 mg es de 0,265 mcg/mL y 0,739 mcg/mL. Respectivamente y ocurre de 2 a 4 horas. La vida media en el plasma es de 3 a 6 horas, con una vida media terminal de 20 a 26 horas.
 - Metabolismo: Es ampliamente metabolizado en el hígado vía glucuronidación.
 - Excreción: su excreción se inicia a los 30 minutos después de la administración oral, con 20% a 33% excretado como metabolitos en la orina y 67% excretado en las heces sin cambios.
- Cinarizina 75mg tabletas no se encuentra considerado en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,¹² ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud.¹

¹⁰ Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. Harcourt España. 10ma edición, 1999

¹¹ CINNARIZINE. DRUGDEX® Evaluations .<http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/>. 2010

¹² World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).



- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Cinarizina no se encuentra aprobada para ser utilizada en el tratamiento de trastornos laberínticos: Vértigos, Mareos, síndrome Menière, trastorno de circulación cerebral y trastorno vascular periférico.¹³
- El Formulario Nacional Británico (BNF) 59, actualizado a Marzo del 2010. Menciona que en adultos con trastornos vestibulares como vértigo, tinnitus, náusea y vómitos en la enfermedad de Menière se administra una dosis de 30mg de cinarizina tres veces al día. En el formulario no mencionan la indicación de Cinarizina en trastornos de circulación cerebral y vascular periférico¹⁴
- En el Perú, a Abril 2010, el principio activo Cinarizina 75mg tabletas cuenta con 05 registros sanitarios vigente.¹⁵

1.4 EFICACIA

TRASTORNOS LABERÍNTICOS:

- Furman J. 2010 UpToDate. "Treatment of vertigo". Los supresores vestibulares y antieméticos son los más utilizados para aliviar los episodios agudos de vértigo que duran al menos un par de horas o días. Estos medicamentos no son útiles para vértigo muy breve, como vértigo posicional paroxístico benigno, excepto cuando la frecuencia es muy alta. Los medicamentos que pueden suprimir el sistema vestibular son: Los antihistamínicos (dimenhidrinato), benzodiazepinas (diazepam, clonazepam, alprazolam), anticolinérgicos (escopolamina), fenotiazinas (prometazina), antieméticos (metoclopramida, domperidona, ondansetrón). Las benzodiazepinas son efectivos en el mejoramiento de vértigo, especialmente en la fase aguda, cuando la preocupación por los efectos secundarios no es prioritaria. Los anticolinérgicos y los antihistamínicos son los fármacos de elección en la mayoría de los pacientes. Las fenotiazinas son más sedantes y por lo general se reserva para pacientes con vómitos severos. Los antieméticos son también útiles en este contexto. Las benzodiazepinas también son sedantes y se suelen dar a los pacientes con contraindicaciones a los anticolinérgicos, como el prostatismo y el asma. Sin incluir la sedación los efectos secundarios suelen ser mínimos. Los síntomas extrapiramidales son un riesgo con antieméticos derivados de la fenotiazina y la metoclopramida, pero no tanto con la domperidona, un antagonista dopaminérgico periférico que no cruza la barrera hematoencefálica. Los agentes anticolinérgicos pueden causar retención urinaria y boca seca. El retiro de escopolamina puede llevar al empeoramiento de vértigo.¹⁶
- Dinces E. Et al. 2010. UpToDate. Meniere's disease. El tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Menière se deben manejar con supresores vestibulares y antieméticos. Los supresores vestibulares incluyen las benzodiazepinas, que tienen la ventaja de tener propiedades ansiolíticas para uso a corto plazo, los antihistamínicos (dimenhidrinato), y los anticolinérgicos (escopolamina). Los antieméticos pueden ser utilizados para el tratamiento agudo de náuseas y vómitos severos. El tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Menière incluye los

¹³ U.S. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index/html>

¹⁴ BNF 59 (2010) *British National Formulary*. 54th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

¹⁵ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de registro sanitario del Perú. PERUDIS. Abril 2010

¹⁶ Furman J.M. et al. Treatment of vertigo. UpToDate. Last literature review version 18.1: January 2010



diuréticos y si es necesario supresores vestibulares/antieméticos estos se utilizan normalmente cuando la dieta no controla adecuadamente los episodios. Las combinaciones de estos agentes controlan los episodios de vértigo en la mayoría de los pacientes, aunque no se ha demostrado que influyen en la pérdida auditiva. Se piensa que los diuréticos y la betahistina reducen el grado de edema endolinfático. Una revisión halló que los diuréticos y el clorhidrato de betahistina fueron el único tratamiento con eficacia demostrada para el control a largo plazo de vértigo en los estudios doble ciego [Claes 2000]. Sin embargo, dos revisiones sistemáticas posteriores encontraron fallas metodológicas en todos los ensayos con diuréticos [Thirlwall 2006] o betahistina [James 2001] por ser de calidad insuficiente para satisfacer las normas de revisión para su uso. A falta de mejores datos y el bajo riesgo de efectos adversos, se sugiere el uso de diuréticos, cuando la dieta sola no responde adecuadamente en el control de los episodios.⁵

- Coelho. 2008. *Medical Management Of Menière's Disease*. En la fase aguda, los supresores vestibulares y antieméticos se han utilizado para controlar el ataque agudo de vértigo. Se pueden dividir en diferentes clases, incluyendo las benzodiazepinas, antihistamínicos, anticolinérgicos, y antidopaminérgicos. Las benzodiazepinas actúan sobre el cerebelo GABA-adrenérgicos sistema que inhibe la respuesta de los núcleos vestibulares. Las benzodiazepinas son favorecidas por su supresión vestibular, así como propiedades ansiolíticas. Sin embargo, las benzodiazepinas pueden poner en peligro la compensación vestibular, su uso más allá de los episodios agudos de vértigo debe ser limitado. Los antihistamínicos, antivertiginoso potente y los medicamentos antieméticos, incluyendo meclizina y dimenhidrinato, han demostrado eficacia en la enfermedad de Menière en comparación con placebo. Sin embargo, se debe tener cuidado en pacientes con glaucoma o enfermedad de la próstata debido a que los antihistamínicos pueden tener excesivos efectos anticolinérgicos. La escopolamina es un alcaloide con propiedades anticolinérgicas usado comúnmente para prevenir náuseas y vómitos asociados con mareo por movimiento o cinetosis. La metoclopramida (antidopaminérgico) se puede administrar por vía oral, parenteral, por lo que ofrece una alternativa conveniente en los casos agudos, se debe tener cuidado en dosis altas o prolongadas para evitar disfunción extrapiramidal y endocrina. Prometazina, un derivado de fenotiacina con actividad antihistamínica, anticolinérgica y antidopaminérgica, tiene propiedades ansiolíticas y antieméticas. Tiene muy baja tasa de reacciones extrapiramidales.¹⁷
- Pianese et al, 2002. En un ensayo comparativo doble ciego con nimodipino (30 miligramos (mg) tres veces al día) versus cinarizina (150 mg una vez al día) donde ambas proporcionaron una mejora significativa en la frecuencia y la severidad de los ataques de vértigo, dando lugar a una reducción de la puntuación global de 57%. Individualmente, el 75% (70 de 92 pacientes cinarizina, 68 de 89 nimodipino) de ambos grupos tuvieron una mejoría del 50% o más. Cinarizina fue menos tolerada que nimodipino. Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, aumento de peso y la somnolencia, que ocurrieron entre el 10% y el 15% de los pacientes con cinarizina, en contraste con nimodipino donde sólo el 4% se quejaron del aumento de peso y el 1% de somnolencia. El dolor de cabeza con nimodipino (15%) fue similar a cinarizina. La elevación de las enzimas hepáticas se presentaron en seis y cuatro pacientes, respectivamente. Dos pacientes se retiraron por las

¹⁷ Coelho, DH, Lalwani, AK. Medical Management of Menière's Disease. Laryngoscope 2008.118: 1099.



reacciones adversas; un paciente con cefalea en el grupo de cinarizina, y un episodio de lipotimia (desmayo) en el grupo de nimodipino.¹⁸

- Una revisión de la literatura revela un posible rol de cinarizina en la profilaxis y tratamiento de vértigo y Enfermedad de Menière. En un ensayo doble ciego placebo controlado de cinarizina en 48 pacientes con vértigo vestibular, cinarizina 30mg/día produjo mejora en el 65% de pacientes, comparado con 24% de pacientes con placebo. Tasas de respuestas similares ocurrieron en 103 pacientes tratados con cinarizina, 87% experimentaron alivio del mareo y vértigo, comparado con 16% de pacientes tratados con placebo. Los pacientes toleraron la terapia con cinarizina sin serios eventos adversos.¹⁹

TRASTORNOS DE CIRCULACIÓN CEREBRAL

- Toledo et al, 1972. Un estudio doble ciego, placebo-controlado cruzado de 18 semanas en 30 pacientes con trastornos psiquiátricos y síntomas concurrentes de trastorno circulatorio cerebral encontraron que los pacientes tratados con 50 miligramos de cinarizina tres veces al día mejoró significativamente en comparación con el placebo ($p < 0,0001$). Los pacientes recibieron una evaluación clínica subjetiva antes del estudio y cada seis semanas, junto con una evaluación psicométrica objetiva. Durante el estudio, 23 de los 30 pacientes tratados con cinarizina, frente a 4 pacientes tratados con placebo mejoraron. Los pacientes mostraron una mejoría mayor en el autismo, la adaptación social y la conducta, así como menor incidencia de mareos y alucinaciones. La terapia con cinarizina redujo sustancialmente el temblor de las manos y las extremidades inferiores y el sueño se normalizó en los pacientes alcohólicos. En los pacientes esquizofrénicos de edad avanzada, cinarizina fue eficaz en combinación con la terapia neuroléptica existente.²⁰
- Droller et al, 1971. Un estudio doble ciego, placebo-controlado cruzado examinaron los efectos de cinarizina 25 miligramos tres veces al día durante 8 semanas en 20 pacientes con síndrome cerebral crónico encontrando que cinarizina es ineficaz para influir en el curso de la enfermedad. Cinarizina no tuvo un impacto significativo en la discapacidad física, la apatía, la falta de comunicación o el comportamiento socialmente inapropiado. Los autores señalan que pocos estudios previos reportaron eficacia con cinarizina en el tratamiento del síndrome cerebral crónico y contienen errores notables en el diseño.²¹
- Irvine et al, 1970. En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado cruzado se examinaron los efectos de cinarizina (dosis no especificada) en 50 pacientes con enfermedad cerebrovascular marcada, no se produjo mejoría con el tratamiento de cinarizina frente a placebo. Cuarenta y tres pacientes terminaron el ensayo, y ha demostrado una respuesta de mejora general con el placebo versus tratamiento con cinarizina. Los pacientes tratados con cinarizina y placebo mostraron alguna mejoría en la incontinencia urinaria, función mental, y emocional de reacción. Los autores observaron que los pacientes con daño cerebral severo son seres humanos sensibles con una cierta capacidad de mejora²²

¹⁸ Pianos CP. Et al. New approaches to the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study. *Otol Neurotol* 2002;23:357-363

¹⁹ Cinnarizine. DRUGDEX® Evaluations. <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PDF>

²⁰ Toledo J, Pisa H, Marchese M: Clinical evaluation of cinnarizine in patients with cerebral circulatory deficiency. *Arzneimittelforschung* 1972; 22: 448-451

²¹ Droller H, Jayaram V, Bevans H, et al: A reevaluation of cinnarizine with geriatric in patients. *Geront Clin* 1971; 13:89-95

²² Irvine R, Greenfield P, Griffith D, et al.: Cinnarizine in cerebrovascular disease. *Gerontol clin* 1970;12: 297-301



TRASTORNO VASCULAR PERIFÉRICO

- Barber et al, 1980. En un estudio donde participaron 45 pacientes con claudicación intermitente que consistió en una fase placebo de 1 mes, seguido por un período de 3 meses de un ensayo doble ciego, controlado con placebo, encontraron que cinarizina 75mg tres veces al día dio lugar a reportes de mejoría subjetiva en la marcha en el 65% de los pacientes, frente a 30% de los pacientes con placebo. A los 4 meses, la media de la distancia en la marcha aumentó en un 142% en el grupo tratado con cinarizina, frente al 11% en el grupo placebo. Además, una disminución significativa de la presión sistólica braquial y un aumento en el índice de presión ocurrieron en el grupo de tratamiento activo, no se observaron cambios en los pacientes tratados con placebo desde el inicio. En los 12 pacientes que continuaron el tratamiento con cinarizina a los 12 meses de seguimiento, la media de la distancia en la marcha aumentó en un 68%, frente al 10% de los 7 pacientes con placebo. A los 16 meses, una disminución significativa en los pulsos braquiales respecto a la basal persistió en los pacientes con cinarizina y el placebo. El aumento a largo plazo en la presión se produjo sólo en los pacientes con cinarizina, los cambios en el grupo placebo fueron insignificantes para este parámetro. La severidad de la claudicación no se observó en los 19 pacientes que participaron en la fase final del estudio²³

1.5 SEGURIDAD

- Precauciones:
 - Altas dosis de cinarizina debe ser usado con precaución en pacientes con hipotensión debido a la posibilidad de disminución de la presión sanguínea.
 - Embarazo: No se ha reportado estudios de teratogenicidad en humanos con cinarizina. Se recomienda evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de iniciar la terapia.
 - Lactancia materna: No se ha reportado excreción en la leche materna. Sin embargo, no se recomienda su uso en madres que dan de lactar debido al riesgo de efectos adversos, tales como excitación inusual o irritabilidad en las criaturas.
 - Pediatría: No se recomienda su uso en recién nacidos o criaturas prematuras debido a que este grupo de edad tiene mayor susceptibilidad a los efectos colaterales anticolinérgicos, tales como excitación del SNC y una tendencia incrementada hacia las convulsiones.
 - Geriatría: La dosis múltiple diaria debería ser cuidadosamente monitoreada en los ancianos, para evitar acumulación de la droga y el incremento del potencial para reacciones adversas.
- Reacciones adversas:
 - Se han reportado frecuentemente somnolencia; ocasionalmente sequedad en la boca, visión borrosa, reacciones alérgicas en la piel y fatiga
 - En raras ocasiones, puede ocurrir Liquen Ruber Plano, especialmente en pacientes ancianos y pacientes que reciben más de 150 mg / día de cinarizina. Una mujer de 72 años de edad desarrolló una erupción similar al liquen plano penfigoide después de 12 semanas de una dosis diaria de cinarizina no

²³ Barber J. Reuter C, Jargeneau A, et al: Intermittent claudication: a controlled study in parallel time of the short-term and long-term effects of cinnarizine. Pharmacoterapeutica 1980;2:401-407.



especificada. Tras la interrupción del tratamiento, la paciente mejoró casi en su totalidad después de 7 meses. A la nueva indicación de cinarizina 150 mg al día durante 2 días, la paciente desarrolló una severa comezón y la reactivación de las lesiones previamente observadas. Estos síntomas desaparecieron a la suspensión de la medicación.²⁴

- Aumento de peso. Cuatro mujeres entre las edades de 50 y 57 años, sin antecedentes de patología endocrina o metabólica, experimentaron un incremento de peso promedio de 6,25 kg después de tomar cinarizina por 1 a 2 años. En todos los casos, el aumento de peso se asoció con aumento del apetito.²⁵
- Trastornos gastrointestinales: Dolor epigástrico, náuseas y vómitos son posibles efectos adversos de la terapia con cinarizina, estos efectos tienden a ser leves y transitorios.
- Se han notificado varios casos de tinnitus asociado con la terapia de cinarizina. Por lo menos en un caso, el paciente estaba recibiendo de forma concomitante fármacos ototóxicos (Reynolds, 1997).
- Lupus eritematoso puede ocurrir, especialmente en pacientes ancianos y pacientes que reciben más de 150 mg / día de cinarizina (Fachinfo Cinnacet (R), 1997).
- Los síntomas extrapiramidales como temblor, rigidez, hipocinesia son infrecuentemente reportados durante el tratamiento con cinarizina, ocurriendo con más frecuencia en pacientes ancianos y en pacientes que reciben más de 150 mg / día (Badenes Navarro et al, 1992)
- Mareo, astenia y dolor de cabeza son reacciones adversas potenciales a cinarizina.
- Existe en la literatura múltiples reportes de parkinsonismo inducido por cinarizina.

2. CONCLUSIONES

- La visión, la propiocepción y el sistema vestibular son utilizados por el cerebro para dar estabilidad ocular, el control de la marcha y el equilibrio durante los movimientos del cuerpo. Un trastorno del sistema vestibular ocasiona síntomas de desorientación espacial. La queja de un paciente de mareo puede ser causado por una variedad de factores como mareos pre-síncope, desequilibrio, distorsión visual y debe diferenciarse clínicamente de vértigo o mareo de origen vestibular. La Enfermedad de Menière es un trastorno del oído interno caracterizado por episodios recurrentes de vértigo espontáneo, pérdida de la audición fluctuante y acúfenos, a menudo con una sensación de plenitud en el oído.
- Las enfermedades cerebrovasculares o ictus son causadas por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Existen diversos tipos de ictus, según la naturaleza de la lesión producida en la isquemia cerebral y la hemorragia cerebral. La enfermedad vascular periférica es un trastorno de la circulación lenta y progresiva. Las enfermedades vasculares periféricas pueden ser arteriales (oclusivas o funcionales), venosas, arteriovenosas combinadas o linfáticas.

²⁴ Miyagawa S, et al. Lichen planus pemphigoides-like lesions induced by cinnarizine. Br J Dermatol 1985; 112:607-13 (PubMed id:12512152).

²⁵ Navarro-Badenes J, et al. Weight-gain associated with cinnarizine. Ann Pharmacother 1992; 26:928-30 (PubMed id: 1504403)



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Consolidación Económica y Social del Perú"

- Cinarizina es un derivado de la piperazina, farmacológicamente es un antihistamínico H1 y un antagonista polivalente no competitivo de los agentes vasoconstrictores que reducen la respuesta vascular a la epinefrina, norepinefrina, serotonina, angiotensina, dopamina y otras hormonas vasoactivas.
- Las revisiones incluidas en el informe no consideran a la cinarizina como tratamiento de elección en los trastornos vestibulares. Los estudios muestran cierta mejoría frente a placebo. Sin embargo, estos estudios son pequeños y no se encontraron estudios actuales de calidad que muestren su eficacia frente a otros tratamientos considerados en el PNUME.
- En cuanto al papel de cinarizina en el tratamiento de los trastornos vasculares periféricos y cerebrales es muy incierto. Los estudios disponibles fueron realizados en pequeñas poblaciones de pacientes, y los resultados son contradictorios si se compara con el placebo. Además, teniendo en cuenta el potencial de acumulación significativa del fármaco en el tiempo, la literatura disponible no proporciona información clara sobre las concentraciones en plasma o la dosis diaria óptima.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Cinarizina 75 mg tabletas, autorizada por el Comité Farmacológico, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de los trastornos laberínticos, trastorno de circulación cerebral y trastorno vascular periférico.

Lima, 18 de Mayo del 2010

SVL/JGM/jgm