

Clordiazepóxido

1.- Grupo Farmacoterapéutico:

- Benzodiazepina:
 - Ansiolítico
- Ansiolítico - antiespasmódico.
- Ansiolítico – antidepresivo.

2.- Formas farmacéuticas registradas:

- Cápsulas de clordiazepóxido de 5 mg con bromuro de clidinio de 2.5 mg
- Comprimidos recubiertos de clordiazepóxido 5 mg con amitriptilina 12.5 mg

3.- Indicaciones terapéuticas:

Clordiazepóxido:

- Ansiedad: Está indicado únicamente cuando el trastorno es grave, incapacitantes o provoca mucho estrés al paciente.
- Insomnio asociado con ansiedad.
- Espasmos musculares de etiología variada.
- Alivio sintomático de la ansiedad durante el retiro agudo de la ingesta de alcohol.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- Tratamiento sintomático de problemas clínicos significativos del tracto gastrointestinal y urogenital que son provocados o agravados por la ansiedad y tensión:
 - Tracto digestivo: Colon irritable o espástico, manifestaciones funcionales de hipersecreción e hipermotilidad, gastritis, colitis, duodenitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, disquinesia biliar.
 - Tracto genitourinario: Espasmo y disquinesia, enuresis nocturna, vejiga irritable.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- Ansiedad de moderada a grave asociada a depresión mental de moderada a grave.

4.- Dosificación:

- Debe utilizarse la menor dosis con la cual se controlen los síntomas.
- El tratamiento no debe sobrepasar las cuatro semanas. No se recomienda para tratamientos crónicos.
- El tratamiento debe retirarse gradualmente.

Clordiazepóxido:

- **Ansiedad:** de 10 a 30 mg al día dividida en varias dosis. Máximo 100 mg al día.
- **Insomnio asociado con ansiedad:** De 10 a 30 mg antes de acostarse.
- **Espasmos musculares de etiología variada:** De 10 a 30 mg dividida en varias dosis.
- **Alivio sintomático de la ansiedad durante el retiro agudo de la ingesta de alcohol:** 25 a 100 mg. En caso necesario se puede repetir la dosis en 2 a 4 horas.
- **Adultos mayores o pacientes debilitados:** Las dosis no deben exceder la mitad de lo recomendado para adultos.
- **Niños:** No está indicado en niños.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- **Adultos:** 3 o 4 cápsulas por día, 30 o 60 minutos antes de las comidas.
- **Adultos mayores:** 1 o 2 cápsulas al día.
- **Niños:** No está indicado en niños.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- **Adultos:** De 1 a 2 comprimidos de 3 a 4 veces al día. No sobrepasar el límite de 60 mg de clordiazepóxido y 25 mg de amitriptilina (12 comprimidos al día).
- **Adultos mayores:** Deben iniciar con una dosis baja ya que tienden a sufrir mayores efectos secundarios anticolinérgicos y sobre el Sistema Nervioso Central.
- **Niños mayores de 12 años:** Deben iniciar con una dosis más baja porque pueden mostrar mayor sensibilidad a esta asociación.
- **Niños menores de 12 años:** No está indicado.

5.- Contraindicaciones:**Clordiazepóxido:**

- Sensibilidad a las benzodiazepinas.
- Insuficiencia pulmonar aguda.
- Depresión respiratoria.
- Estados obsesivos o fóbicos.
- Psicosis crónica.
- Embarazo.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Hipertrofia prostática.
- Miastenia gravis.
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
- Insuficiencia pulmonar severa.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática severa.
- Niños.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
- Infarto del miocardio (durante el período de recuperación).
- Alcoholismo activo o en remisión.
- Desorden bipolar.
- Epilepsia o desórdenes convulsivos.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Insuficiencia hepática severa.
- Hipertrofia prostática.
- Hipertiroidismo.
- Retención urinaria.

6.- Precauciones y Advertencias:

a. Generales:

Clordiazepóxido:

- En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, enfermedad hepática o renal crónica, la dosis debe reducirse.
- No debe utilizarse como monoterapia para el tratamiento de la depresión porque pueden precipitarse ideas suicidas en algunos pacientes.
- Puede ocurrir amnesia.
- Puede presentarse sedación, dificultad para la concentración y deteriorar la función muscular, por lo que puede afectarse la habilidad para manejar y utilizar maquinaria. El uso concomitante con alcohol puede intensificar estos síntomas, por lo que el mismo debe evitarse durante el tratamiento.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- Al suspender el tratamiento se puede presentar fenómeno rebote, por lo que se debe informar al paciente para que se disminuya la ansiedad en caso de que se presente.
- Se recomienda administrar dosis menores a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, dado el riesgo de depresión respiratoria.
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal crónica debe reducirse la dosis.
- Valorar con suma precaución su uso en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción
- Puede afectarse la capacidad de reacción de los pacientes presentándose enlentecimiento de los reflejos, lo que puede afectar de forma adversa la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.
- Los efectos desinhibitorios de las benzodiacepinas pueden manifestarse en intentos de suicidios o conductas agresivas en pacientes con depresión.
- Las benzodiacepinas pueden inducir amnesia anterógrada

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- La sequedad de boca puede contribuir a la aparición de caries, enfermedad periodontal, candidiasis bucal y malestar.
- Las posibles discrasias producidas por la amitriptilina pueden dar lugar a una mayor incidencia de infección microbiana, cicatrización retardada y hemorragia gingival.
- Puede afectarse la capacidad de reacción de los pacientes presentándose enlentecimiento de los reflejos, lo que puede afectar de forma adversa la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.
- Al suspender el tratamiento se puede presentar fenómeno rebote, por lo que se debe informar al paciente para que se disminuya la ansiedad en caso de que se presente.

b. Dependencia:

Clordiazepóxido:

- El potencial de dependencia es bajo, particularmente cuando se utiliza por períodos cortos, pero se puede incrementar con altas dosis o con períodos más prolongados.
- Puede presentarse más frecuentemente en pacientes con historia de alcoholismo o abuso de drogas o en pacientes con desórdenes de personalidad marcados.
- Al suspender el tratamiento se pueden presentar síntomas como nerviosismo, depresión, insomnio de rebote, irritabilidad, sudoración y diarrea. En ocasiones raras pueden producirse estados de confusión, manifestaciones psicóticas y convulsiones.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- Puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. Este riesgo se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.
- Este fenómeno es más severo si la interrupción es brusca y se puede acompañar de agitación, insomnio, ansiedad, cefalea, problemas de concentración, calambres musculares y abdominales. En raras ocasiones puede acompañarse de delirio y convulsiones.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- El potencial de dependencia es bajo, particularmente cuando se utiliza por períodos cortos, pero se puede incrementar con altas dosis o con períodos más prolongados.

c. Reacciones Psiquiátricas y Paradójicas:**Clordiazepóxido:**

- Se han reportado reacciones que incluyen desórdenes de conducta como agresividad, excitación, confusión y tendencias suicidas.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- Con el uso de clordiazepóxido se han reportado reacciones que incluyen desórdenes de conducta como agresividad, excitación, confusión y tendencias suicidas.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- Se han reportado reacciones que incluyen desórdenes de conducta como agresividad, excitación, confusión y tendencias suicidas.

d. Embarazo:**Clordiazepóxido:**

- Las benzodiazepinas pueden causar daño fetal si se administra durante el embarazo. Muchos estudios realizados han sugerido un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con el uso de diazepam y clordiazepóxido durante el primer trimestre de embarazo.
- La administración prolongada o la utilización de altas dosis durante el último período de embarazo puede producir el desarrollo de dependencia física y puede haber riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el período postnatal.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- No debe utilizarse durante el embarazo.
- Se ha comunicado un posible aumento del riesgo de anomalías congénitas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- No debe utilizarse durante el embarazo.
- El uso crónico durante el embarazo puede producir dependencia física con síntomas de abstinencia en el neonato.
- Se ha descrito que incrementa el riesgo de malformaciones congénitas cuando se usa durante el primer trimestre de embarazo.
- Su uso justo antes o durante el trabajo de parto puede producir flacidez neonatal.
- Estudios realizados en animales han demostrado que la amitriptilina produce efectos teratógenos a dosis muchas veces superiores a las dosis humanas.
- También se han descrito casos de neonatos que sufrieron problemas cardíacos, espasmos musculares, estrés respiratorio y retención urinaria cuando sus madres recibieron amitriptilina justo antes del parto.

e. Lactancia:

Clordiazepóxido:

- Puede aparecer en la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- No debe utilizarse durante la lactancia.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- El clordiazepóxido y la amitriptilina se excretan en la leche materna. No debe utilizarse durante la lactancia.

7.- Efectos secundarios:

Clordiazepóxido:

- Los más comunes incluyen mareos, sedación, ataxia.
- Otros efectos poco comunes incluyen cefalea, vértigo, hipotensión, malestar gástrico-intestinal, rash cutáneo, problemas visuales, cambios en la libido y retención urinaria.
- En ocasiones aisladas se han reportado discrasias sanguíneas e ictericia.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- Puede presentarse somnolencia, debilidad muscular, fatiga, sequedad de boca, y disminución de la concentración. Generalmente se presentan al inicio del tratamiento y suelen desaparecer en el curso del tratamiento sin necesidad de retirar el medicamento.
- Otros efectos secundarios son: ataxia, confusión, embotamiento emocional, disminución del estado de vigilia, estreñimiento, disartria, cefalea, hipotensión, incontinencia, aumento o disminución de la libido, reacciones cutáneas, habla entrecortada, temblor, mareos, vértigo y visión borrosa.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- Con mayor frecuencia se presentan somnolencia, sequedad de la boca o sabor desagradable, cefalea, hipotensión ortostática, aumento de peso.
- Con menor frecuencia: náuseas, vómitos, diarrea, debilidad, cansancio inusual, empeoramiento del glaucoma, efectos anticolinérgicos, confusión, delirio, alucinaciones, latidos cardíacos irregulares, temblores.
- Incidencia rara: agranulocitosis, reacciones alérgicas, ictericia y convulsiones.

8.- Interacciones:

Clordiazepóxido:

- Los efectos sedantes del medicamento pueden potenciarse con el uso de neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos y anestésicos.
- En conjunto con drogas antiepilépticas los efectos adversos y la toxicidad pueden ser más evidentes, particularmente con hidantoínas y barbitúricos o combinaciones de ellos.
- Inhibidores de enzimas hepáticas, como la cimetidina, pueden potenciar la acción del clordiazepóxido.
- Inductores de las enzimas hepáticas, como la rifampicina, puede disminuir la acción del clordiazepóxido.
- El uso concomitante con alcohol puede aumentar los efectos sedantes.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- Potencia los efectos depresores del alcohol y otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central como los ansiolíticos, somníferos, opiáceos, anti-epilépticos.
- Si se asocia con sustancias anticolinérgicas, ciertos antihistamínicos, fenotiazida, antidepresivos tricíclicos, tetraciclinas, antiparkinsonianos, quinidina, los efectos anticolinérgicos del clidinio son mayores.
- Los miorrelajantes pueden aumentar los efectos del clordiazepóxido.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- Con otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central, puede incrementarse el riesgo de adicción.
- Con alcohol pueden incrementarse los efectos depresores del Sistema Nervioso Central.
- El uso concomitante con antitiroideos puede incrementar el riesgo de agranulocitosis.
- El uso concurrente con cimetidina puede incrementar las concentraciones plasmáticas del medicamento y provocar toxicidad.
- Puede disminuir el efecto hipotensor de la clonidina y guanetidina.
- El uso concomitante de metrizamida intratecal puede incrementar el riesgo de convulsiones.
- No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) debido a que puede provocarse episodios hiperpiréticos, convulsiones severas, crisis hipertensivas y muerte.
- El uso concurrente con simpaticomiméticos puede potenciar los efectos cardiovasculares resultando en posibles arritmias, taquicardia, hipertensión severa o hiperpirexia.

9.- Sobredosis:**Clordiazepóxido:**

- Los síntomas que se presentan son mareos, ataxia, disartria y en casos severos coma.
- El tratamiento es sintomático. Se puede realizar lavado gástrico si se hace inmediatamente después de la ingesta.
- No se ha establecido la utilidad de la diálisis.

Clordiazepóxido con bromuro de clidinio:

- El tratamiento, en la mayoría de los casos, es de mantenimiento de las funciones vitales.
- Se recomienda el lavado gástrico, la protección de las vías aéreas y la vigilancia del paciente.

Clordiazepóxido con amitriptilina:

- Los síntomas que se pueden presentar son agitación, confusión, convulsiones, mareos, vértigo, taquicardia, ritmo cardíaco irregular, fiebre, alucinaciones, rigidez muscular y vómito.
- El tratamiento es básicamente sintomático y de soporte: Lavado gástrico, administración de carbón activado, control de la hipotensión, de las arritmias cardíacas y de las convulsiones.
- Mantenimiento de las funciones respiratorias y cardíacas y de la temperatura corporal.

Bibliografía:

Expediente para registro Librax®; Expediente para registro Fulcrum®; Martindale 34th edition. Medicines UK Librium® (www.medicines.org.uk); Compendium Suisse des Médicaments (www.kompendium.ch). USP DI