

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES EN DOS SERVICIOS DEL HOSPITAL "Dr. José R. Vidal" DE LA CIUDAD DE CORRIENTES DURANTE LOS AÑOS 2016 Y 2017

Mauricio Andrés Schmidt, Isabel Hartman, Lorena Dos Santos Antola,

Correo electrónico: drmauri@yahoo.com.ar

Facultad de Medicina - Universidad Nacional del Nordeste

Resumen

Una reacción adversa producida por un medicamento (RAM) es "cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.

Las enfermedades cardiovasculares tienen alta prevalencia en nuestra comunidad y son la principal causa de morbimortalidad al igual que en todo el mundo. Los medicamentos cardiovasculares tienen sobradas evidencias científicas en mejorar la morbimortalidad y constituyen el grupo de fármacos de mayor uso.

Objetivo General: Valorar las RAM relacionados con el uso de medicamentos cardiovasculares en la práctica clínica habitual en pacientes internados en el Servicio de Clínica Médica y en consultas externas al Servicio de Cardiología del Hospital Vidal de la ciudad de Corrientes.

Estudio descriptivo, transversal, observacional. Se analizaron los pacientes tratados con fármacos CV y las RAM asociadas a ellos, utilizando técnicas de estadística descriptiva e inferencial para el análisis de los datos.

Se evaluaron 1293 pacientes con prescripciones de fármacos CV, el 56% en pacientes ambulatorios y 44% internados con 102 RAM 59 y 43 respectivamente. Se evaluaron en ambos grupos consumo global de fármacos (media de 6,5 con DE de $\pm$ 3,79 fármacos), duración de la prescripción (más de 1 año 55%), tipo de fármacos implicados en las RAM (IECA, calcio antagonistas y diuréticos de asa más frecuentes), tipo de RAM (edema de miembros inferiores y tos más frecuentes), internación originada por RAM (4 pacientes, 2 por hemorragia digestiva, 1 por síncope y 1 por arritmia ventricular).

La mayor parte de las RAM encontradas fueron consideradas de gravedad moderada (64,1%), es importante destacar las reacciones clasificadas como graves, un 3,8%, cifra importante si consideramos las repercusiones clínicas que conlleva, bien por existir riesgo vital, disminuir la expectativa de vida o afectar un órgano vital.

El consumo de fármacos CV y la incidencia de RAM es muy alta en nuestra población. El número de fármacos consumidos se relaciona con la incidencia de RAM.

Palabras clave: Seguridad asociada al uso de medicamentos. Terapéutica cardiovascular. Efectos adversos.

SUMMARY

An adverse reaction produced by a drug (ARD) is any harmful or undesired effect that occurs after the administration of the doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or treatment of a disease.

Cardiovascular disease have high prevalence in our community and are the main cause of morbidity and mortality as in the rest of the world. Cardiovascular medications have ample scientific evidence to improve morbidity and mortality and are the most commonly used group of drugs.

The general objective was to assess the ARD related to the use of cardiovascular drugs in the usual clinical practice in patients admitted to the medical clinic Service and in outpatient services to the cardiology Service of the Vidal hospital in the city of Corrientes.

Descriptive, transversal and observational study. The patients treated with CV drugs and the ARD associated to them were analyzed, using descriptive and inferential statistics techniques for the analysis of the data.

We evaluated 1293 patients with prescriptions for CV drugs, 56% in outpatients and 44% interned with 102 RAM 59 and 43 respectively. In both groups, global drug consumption was evaluated (average of 6.5 with SD of $\pm$ 3.79 drugs), duration of prescription (more than 1 year 55%), type of drugs involved in ADR (ACEI, calcium antagonists and loop diuretics more frequent), type of RAM (lower limb edema and more frequent cough), hospitalization caused by AMR (4 patients, 2 due to gastrointestinal bleeding, 1 due to syncope and 1 due to ventricular arrhythmia).

Most of the ADR found were considered to be of moderate severity (64.1%), it is important to highlight the reactions classified as serious, 3.8%, an important figure if we consider the clinical repercussions that this entails, or because of the existence of vital risk, decrease the life expectancy or affect a vital organ.

The consumption of CV drugs and the incidence of ADR is very high in our population. The number of drugs consumed is related to the incidence of ADR.

Keywords: Safety associated with the use of medications. Cardiovascular therapy. Adverse effects.

INTRODUCCION

Una reacción adversa producida por un medicamento (RAM) es "cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre pa-

ra la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad ⁽¹⁾. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) tienen alta prevalencia en nuestra comunidad y son la principal causa de morbimortalidad al igual que en todo el mundo. Los medicamentos CV tienen sobradas evidencias científicas en mejorar la morbimortalidad y constituyen el grupo de fármacos de mayor uso ⁽²⁾.

Los medicamentos pueden producir reacciones adversas de forma muy variada, de tal forma que realizar una clasificación de los efectos indeseables según su mecanismo de producción resulta muy difícil. Esto es debido a que en sus consideraciones se entremezclan diversos elementos como mecanismo farmacocinético, o farmacodinámico, tipo de lesión, localización de la lesión, subgrupo de población afectado, etc.

Rawlins y Thompson realizan una clasificación que fue posteriormente aceptada por numerosos autores, tanto para estudios experimentales como para estudios clínicos. ^(3, 4).

Se clasifican las reacciones adversas en dos grandes grupos:

Reacciones adversas tipo A (Augmented)

Son el resultado de un efecto exagerado del fármaco, pero en general, esperado dentro del espectro de acción farmacológico de la sustancia. La intensidad de estas reacciones está directamente relacionada con la dosis administrada del fármaco, siendo su tratamiento el ajuste de la dosis. En algunas situaciones es preciso además un tratamiento sintomático. Son ejemplos de este tipo de reacciones: bradicardia por antagonistas beta adrenérgicos, hemorragia por anticoagulantes, o somnolencia por benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos.

Estas reacciones son, en su mayor parte, previsibles tomando como base los conocimientos farmacológicos de la sustancia; son generalmente dosis-dependiente y, mientras que su incidencia y morbilidad es muy alta, sin embargo, su mortalidad es generalmente muy baja.

Reacciones adversas tipo B (Bizarre)

Estas reacciones son efectos totalmente anormales del fármaco, que no son esperados a través del conocimiento de las acciones farmacológicas de la sustancia. No son, por lo tanto, previsibles, y la cantidad de fármaco administrado no juega un papel importante. Una especial susceptibilidad del paciente a la sustancia parece ser un factor a considerar en este tipo de reacciones. A diferencia de las reacciones anteriormente expuestas, éstas presentan una baja incidencia, y sin embargo una alta mortalidad. Además de un tratamiento sintomático cuando una de estas reacciones aparece, es necesaria la suspensión del fármaco. Existen diferentes ejemplos de este tipo de reacciones: hipertermia maligna por anestésicos, reacción anafiláctica a Penicilina, porfiria aguda, y muchas reacciones de tipo inmunológico pueden ser incluidas dentro de este tipo de reacciones.

En definitiva, la distinción de reacción de tipo A y B puede ser realizada por hechos farmacológicos y clínicos ⁽⁴⁾.

La OMS ha añadido a esta clasificación 2 tipos más: los efectos de Tipo C, que serían los asociados a tratamientos prolongados (por ejemplo, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos) y los de Tipo D (delayed) que serían los efectos diferidos, ajenos al tratamiento y que aparecen un tiempo después de la administración del medicamento en los pacientes e incluso sus hijos, los más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis ⁽¹⁾.

Objetivo General: Valorar las RAM relacionados con el uso de medicamentos CV en la práctica clínica habitual en pacientes internados en Servicio de Clínica Médica y en consultas externas al servicio de Cardiología del Hospital Vidal de la ciudad de Corrientes.

Objetivos Específicos: Establecer la frecuencia de reacciones adversas debidas a terapia cardiovascular. Determinar la frecuencia con la cual, reacciones adversas a fármacos cardiovasculares, originan ingreso hospitalario. Describir el tipo de reacciones adversas y los fármacos más comúnmente implicados en la reacción. Evaluar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de reacciones adversas a fármacos cardiovasculares.

MATERIAL Y METODOS:

Estudio descriptivo, transversal, observacional. Se evaluaron los pacientes tratados con fármacos CV y se notificaron los acontecimientos adversos cardiovasculares al Centro Regional de Farmacovigilancia de la UNNE (CRF-UNNE). Se realizó una farmacovigilancia de tipo proactiva, anticipándose a los potenciales problemas de seguridad. Se incluyeron todas los pacientes con tratamientos con fármacos cardiovasculares de consultorio externo de Cardiología y de internados en el Servicio de

Clínica Médica del Hospital "Dr. José R. Vidal" de la Ciudad de Corrientes en el periodo especificado y se registraron las RAM CV.

Para la recolección de datos en este estudio se utilizó una encuesta y la ficha amarilla para la notificación de reacciones adversas a medicamentos. Una vez recolectadas las fichas, se cargan en la base de datos del centro de Farmacovigilancia de la UNNE (CRF-UNNE), (se utilizó el programa Excel donde están incluidas todas las variables). Los datos obtenidos fueron cargados en una base de datos tipo Excel diseñada al efecto. Se analizan con el programa SPSS 11 utilizando técnicas de estadística descriptiva e inferencial.

Estadística descriptiva: Se aplican las técnicas habituales de estadística descriptiva, a los diferentes datos analizados en el estudio. Se utilizan medidas de frecuencia, para variables cualitativas, y las de tendencia central para variables cuantitativas (media, mediana y moda) así como medidas de dispersión: Varianza y Desviación Estándar.

Estadística Inferencial: Para el estudio de variables cuantitativas (edad, estancia media, duración de monitorización, consumo de fármacos) previamente se comprueba si se ajustaban a una distribución normal, aplicando posteriormente una t-Student (comparación de medias).

Si la distribución no hubiera sido normal, se habrían utilizado test no paramétricos.

Para la comparación de variables cualitativas (sexo, antecedentes de RAM, etc.), se utiliza la prueba de Chi-cuadrado.

Resguardos éticos: El protocolo del estudio fue presentado para su evaluación y posteriormente aprobado por el comité de ética del Hospital "Dr. José R. Vidal".

Los paciente incluidos en el estudio, fueron informados y firmaron un consentimiento para el uso de los datos, resguardando su identidad.

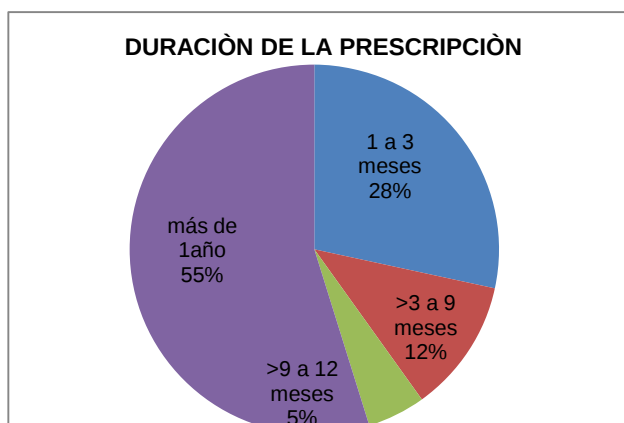
RESULTADOS

Tabla 1: Características generales de la muestra estudiada

	Consultorios Externos de Cardiología	Clínica Médica (Internados)	Total
N° de Pacientes	723	570	1293
Edad media +- DE Rango	63,48+- 13,08 (15-93)	67,94+- 15,46 (17-98)	65,76+- 14,51 (15-98)
Distribución por sexos	321 F (44,3%) 402 M (55,6%)	239 F (41,9%) 331 M (58,1%)	560 F (43,3%) 733 M (56,7%)
Estancia media +- DE Rango	-	21,2+- 19,5 (1-93)	21,2+-19,5 (1-93)
RAM	59 (8,16%)	43 (7,54%)	102 (7,88%)

Características de las prescripciones: Tan sólo un 4,1% de las prescripciones fueron realizadas por automedicación. La duración de la prescripción fue de 1 a 3 meses en el 28,4% de los pacientes, más de 3 meses a 9 meses el 11,7%, de más de 9 meses a 1 año el 5,1%, y más de 1 año el 54,8%. La frecuencia de la administración de los medicamentos fue de rutina, en el 87,4%, y ocasional en el 12,6% de los pacientes. En el grupo de Internados el 31,4 % consumía fármacos CV, mientras que en Consultorio de Cardiología el 60,1 % estaba medicado con FCV.

Figura N° 1. Duración de la Prescripción



Figuras N° 2 y 3. Prescripciones de fármacos CV y no CV

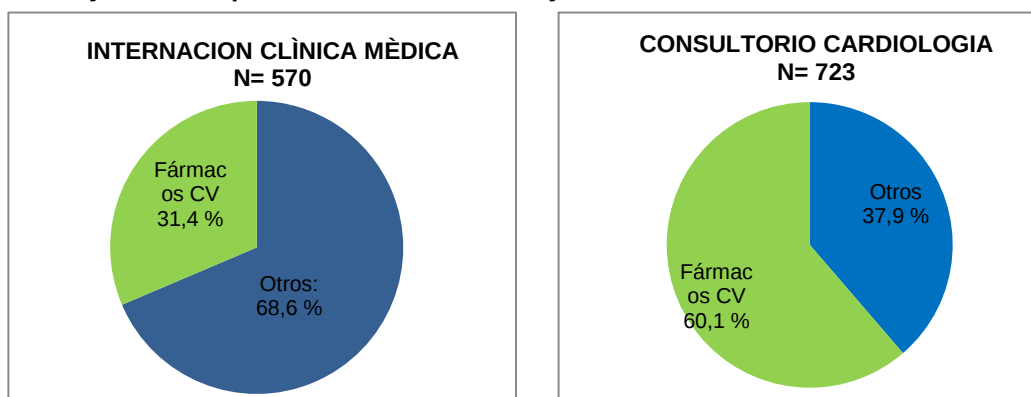


Tabla 2: Fármacos implicados en las RAM en ambos grupos

Grupo Terapéutico	Consultorio Cardiología		Internado de Clínica	
	RAM	%Prescripción	RAM	% Prescripción
Inhib ECA	14	23%	9	25%
Sartanes	2	29%	0	12%
Beta Bloq Cardioselectivos	2	13%	1	10%
Beta Bloq no cardioselectivos	4	17%	2	14%
Calcioantagonistas	12	19%	4	18%
Nitratos	2	1%	4	4%
Diuréticos Tiazidicos	2	12%	1	8%
Diuréticos Ahorradores de K+	5	7%	0	4%
Diuréticos de asa	3	12%	8	29%
Digitálicos	3	1%	4	2%
Antiagregantes Plaquetarios	2	31%	1	7%
Anticoagulante oral	6	8%	1	9%
Estatinas	2	17%	0	3%
Amiodarona	0	7%	4	5%
Dopamina	0	0%	3	2%
Heparina	0	0%	1	7%
TOTALES	59		43	

Como se aprecia en la tabla, la mayoría de las prescripciones se deben a fármacos antihipertensivos y de insuficiencia cardíaca, siendo similares en ambos grupos.

En los pacientes internados en clínica se observa un mayor uso de diuréticos de asa, mientras que en consultorio predominan los antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la ECA, sartanes y calcioantagonistas.

Tabla 3: RAM por fármacos cardiovasculares en consultorio externo

RAM	Tipo	N° Pacientes	Fármaco implicado	Gravedad	Imputabilidad
Edema MMII	B	12	Amlodipina	Leve	8
Tos	B	14	Enalapril	Leve	7
Epistaxis	A	2	Acenocumarol	Moderada	8
Hematemesis	A	1	Acenocumarol	Grave	9
Melena	A	2	Acenocumarol	Moderada	8
Prurito	B	2	Losartan	Leve	4
Prurito	B	1	Aspirina	Leve	4
Erupción en piel	B	1	Aspirina	Leve	4
Hemorragia por extracción dentaria	A	1	Acenocumarol	Leve	9
Cefalea	B	1	Nitrato	Leve	6
Bradicardia	A	3	Digoxina	Leve	7
Sincope	A	2	Carvedilol	Grave	8
Hipotensión	A	2	Carvedilol	Leve	8
Debilidad Muscular	B	2	Rosuvastatina	Leve	8
Bloqueo AV	A	2	Atenolol	Moderado	7

Palpitaciones	B	1	Nitrato	Leve	4
Hipopotasemia	A	2	Tiazida	Leve	4
Hipopotasemia	A	3	Furosemida	Leve	7
Aumento de Creatinina	A	5	Espironolactona	Leve	8
TOTAL		59			

Tabla 4: RAM por fármacos cardiovasculares en Internado de Clínica Médica

RAM	Tipo	N° Pacientes	Fármaco implicado	Gravedad	Imputabilidad
Rash purpúrico	B	1	Furosemida Amp	Leve	7
Cefalea	B	2	Nifedipina Caps	Leve	7
Vómitos	A	1	Digoxina Amp	Moderada	8
Extrasístoles V	A	1	Digoxina Comp	Moderada	3
Neumonitis	B	1	Amiodarona Comp	Moderada	8
Inestabilidad	B	1	Hidroclorotiazida Comp	Leve	3
Bloqueo AV	A	1	Diltiazem Caps	Leve	4
Bradicardia	A	2	Digoxina Amp	Leve	7
Bradicardia	A	3	Amiodarona Amp	Moderada	7
Cefalea	B	4	D Isosorbide	Leve	6
Rash	B	1	Amlodipina Comp	Leve	3
Síncope	A	1	Carvedilol Comp	Grave	8
Hipotensión	A	1	Carvedilol comp	Moderada	7
Hipotensión	A	3	Enalapril Comp	Leve	7
Tos	B	6	Enalapril Comp	Leve	5
Taquicardia	A	3	Dopamina Amp	Moderada	8
Bradicardia	A	1	Atenolol Comp	Moderada	7
Proctorragia	A	1	Acenocumarol Comp	Grave	9
Hematemesis	A	1	Aspirina	Grave	7
Hipopotasemia	A	7	Furosemida Amp	Leve	7
Púrpura	B	1	Heparina Fco amp	Moderada	7
TOTAL		43			

Internación originada por RAM en Clínica: 4 pacientes necesitaron internación en clínica médica durante el periodo de estudio debido a descompensaciones severas producidas por RAM. Corresponden al 9,4 % de las RAM registradas en ese sector (43). Las reacciones que fueron consideradas como graves y que necesitaron internación en Clínica Médica correspondieron a 4 pacientes ingresados: 2 debidas a Hemorragia digestiva (Un hombre de 73 años con Fibrilación Auricular crónica tratado con acenocumarol y RIN de 4,2 que tuvo proctorragia y una mujer con hematemesis atribuida a aspirina), otra debida a episodio sincopal atribuido a inicio de tratamiento con carvedilol 25 mg asociado a enalapril y diuréticos indicados por hipertensión arterial. El cuarto paciente estaba tratado con digoxina 0,25 mg diarios por insuficiencia cardíaca y creatinina de 2,7 mg% que ingresa por arritmia ventricular severa con episodios de taquicardia ventricular que se controló al suspender tratamiento

Todos los pacientes se recuperaron, no produciéndose ningún caso de fallecimiento por causa de la reacción.

Causalidad: El grado de causalidad más frecuente de las RAM, según el método de Imputabilidad aplicado (Naranjo y col.1982) fue:

Probable, al que pertenecieron el 87,3 % de las RAM debidas a fármacos cardiovasculares

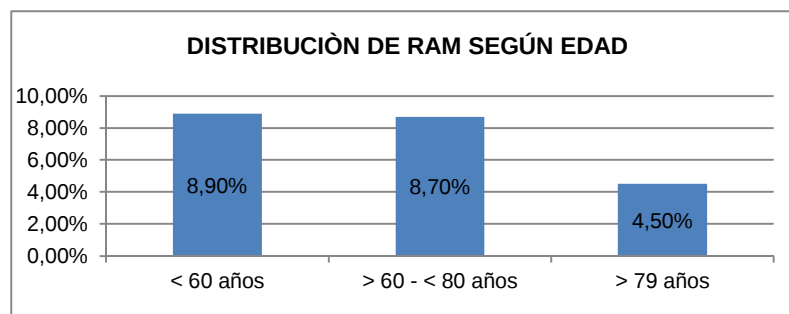
Posibles el 9,8 %,

Ciertas el 2,9 %.

Edad: La edad media en los pacientes que presentaron RAM debida a fármacos cardiovasculares y los que no presentaron RAM fue similar ($64,7 \pm 14,6$ frente a $65,8 \pm 12,1$ respectivamente) sin existir diferencias estadísticamente significativas mediante la aplicación de un test de comparación de medias ($p = 0,32$)

Considerando solo los pacientes que tomaron fármacos del grupo cardiovascular, en el grupo de pacientes que no presentaron RAM, la media de edad fue de $66,7 \pm 12,8$ frente a $64,7 \pm 12,1$ en los pacientes que desarrollaron RAM. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. ($p = 0,07$).

Figura N° 4: Distribución de RAM según la edad de los pacientes



Al aplicar un modelo de regresión logística considerando el total de prescripciones cardiovasculares, y las variables descritas en el apartado análisis estadístico, encontramos un coeficiente de variación $B = -0,014$ con una $OR = 0,98$ y $p = 0,02$, lo que indica que la edad, controlando por todas las variables del modelo, ejerce un efecto protector, sobre el desarrollo de reacciones adversas producidas por fármacos cardiovasculares.

Sexo

Tabla N° 7: Distribución por sexo de las RAM

SEXO	NO RAM	RAM	TOTAL
MUJERES	505	55 (9,8%)	560
HOMBRES	686	47 (6,4%)	733
TOTAL	1213	102	1293

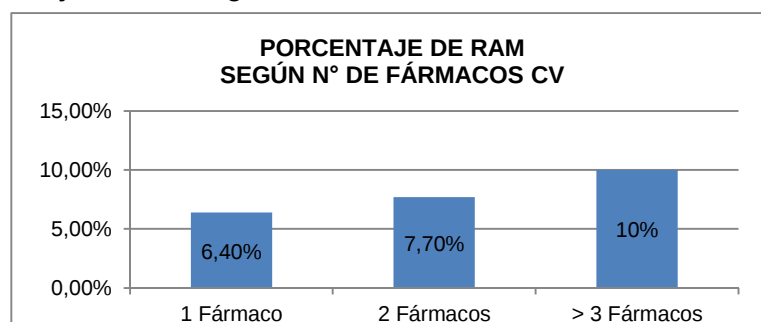
La incidencia de RAM en el grupo de mujeres fue del 9,8% y en los hombres de 6,4%, esta diferencia fue estadísticamente significativa al aplicar una prueba de Chi-cuadrado. ($p = 0,03$) ($OR = 0,46$; $0,67-0,97$).

Sin embargo, cuando consideramos exclusivamente los pacientes que tomaron sólo fármacos cardiovasculares las diferencias no fueron estadísticamente significativas. ($p = 0,07$)

En el modelo multivariante el coeficiente de regresión del sexo fue de $B = -0,293$ $OR = 0,7$ $p = 0,09$. Estos resultados indican que sigue pareciendo que el sexo femenino tiene mayor tendencia al desarrollo de RAM cardiovasculares, pero esta relación no tiene significación estadística. Por lo tanto, el riesgo de las mujeres de padecer más reacciones adversas a FCV es debido al menos parcialmente a la influencia de otras variables estudiadas como son el consumo de fármacos o la edad.

Frecuencia de RAM y consumo de FCV

Figura N° 6: Porcentaje de RAM según N° de fármacos CV



El número de fármacos cardiovasculares prescritos mostró una diferencia estadística significativa, entre los pacientes que presentaron RAM ($2,4 \pm 1,3$) frente a los pacientes que no presentaron RAM ($1,6 \pm 1,5$) ($p < 0,001$).

Excluyendo aquellos pacientes que no consumieron fármacos CV, la media de fármacos CV consumidos fue de $2,2 \pm 1,3$ en los pacientes que no desarrollaron RAM frente a $2,4 \pm 1,3$ en aquellos que presentaron RAM. Esta diferencia se mantuvo estadísticamente significativa ($p = 0,04$)

DISCUSION Y CONCLUSIONES:

Los subgrupos terapéuticos más comúnmente implicados en el desarrollo de RAM correspondieron a los inhibidores de la ECA, sartanes, calcioantagonistas, antiagregantes plaquetarios y luego los diuréticos y estatinas. Estos resultados, indican la elevada incidencia de Hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y riesgo cardiovascular elevado sobre todo en los pacientes de consultorio de Cardiología.

Estos resultados difieren escasamente de las series estudiadas por Davidsen y col.⁽⁵⁾; Hallas, y col.⁽⁶⁾. Sin embargo, cabe destacar que la incidencia de RAM a fármacos del grupo cardiovascular encontrado se sitúa dentro de los intervalos que otros autores encuentran para RAM en forma global. Es importante destacar que este grupo de fármacos es uno de los más ampliamente utilizados en nuestro medio, y por lo tanto es lógico que la incidencia de RAM de este grupo esté sobreestimada. Debido a la selección que sufren los pacientes por el hecho de ingresar en el Servicio de Cardiología y en el de Clínica Médica, en cuanto a las características intrínsecas de cada uno de estos pacientes (patologías más graves, tratamientos con fármacos de margen terapéutico más estrecho, utilización de varios fármacos simultáneamente) contribuyen a sí mismo a sobreestimar en cierta medida los resultados. La prescripción de FCV comparados con el resto de fármacos, fue lógicamente mayor en el Servicio de Cardiología (60,1%) comparados con los internados en Clínica Médica (31,4%).

La mayor parte de RAM encontradas en este estudio, fueron consideradas de gravedad moderada (64,1%), sin embargo, es importante destacar el porcentaje de reacciones clasificadas como graves, un 3,8%, cifra importante si consideramos las importantes repercusiones clínicas que tipo de reacciones conlleva, bien por existir riesgo vital en el paciente que sufre la reacción, disminuir la expectativa de vida del paciente, o afectar a un órgano vital. La gravedad de las reacciones adversas hospitalarias ha sido analizada por algunos autores, encontrando resultados prácticamente similares.

Así, Gray y col.⁽⁷⁾ encuentra un 63,4% de reacciones de tipo moderado, un 20% severas, y un 15,9% leves. En conclusión: el consumo de fármacos cardiovasculares y la incidencia de reacciones adversas debidas a los mismos es muy alta en nuestro medio. Un programa de monitoreo intensivo de RAM en pacientes atendidos en el hospital es un método útil para la detección de reacciones adversas debidas a fármacos cardiovasculares.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- 1- Comité de Expertos. International Drug Monitoring: The role of national centres. Technical report series n° 498. Ginebra: organización mundial de la salud, 1972.
- 2- Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M y Laspiur S. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. Rev Argent Salud Publica. 2011; 2(6): 34-41.
- 3- Rawlins MD, Thompson JW: Mechanism of adverse drug reactions. Textbook of adverse drug reactions. Davies DM (editor). Oxford Med Public. Oxford 1985.
- 4- Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs III: Alerting processes and early warning systems. Br Med J. 1983; 286: 458-60.
- 5- Davidsen J, Haghefelt T, Gram LF et al. Adverse drug reactions and drug non-compliance as primary causes of admission to a Cardiology Department. Eur J Clin Pharmacol. 1988; 34: 83-6.
- 6- Hallas J, Gram LF, Grodum E et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. Br J Clin Pharmacol. 1992; 33: 61-68.
- 7- Gray TK, Adams LL and Fallon HJ. Short Term surveillance of adverse drug reactions. J Clin Pharmacol. 1973; 13: 61-7