

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número veinticinco. Noviembre 2007. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

- 1 **E**ditorial
 - 1.1 Alimentos funcionales y medicamentos. Nuevos desarrollos y nuevos riesgos

- 2 **A**rtículos
 - 2.1 Fármacos y violencia. ¿Causa o consecuencia?
 - 2.2 Asociación tramadol-paracetamol. Optimizar su uso y evitar reacciones adversas

- 3 **A**lertas de **S**eguridad de **M**edicamentos
 - 3.1 Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona

EDITORIAL

Alimentos funcionales y medicamentos. Nuevos desarrollos y nuevos riesgos

El deseo de curar a través de la propia alimentación ha estado presente en la medicina desde la más remota antigüedad. En la actualidad, la aparición y el desarrollo de alimentos modificados con una intención terapéutica –los llamados alimentos funcionales– plantean de nuevo esta posibilidad. De acuerdo a un documento de consenso europeo un alimento funcional es aquel que contiene un componente, nutriente o no nutriente, con efecto selectivo sobre una o varias funciones del organismo, con un efecto añadido por encima de su valor nutricional y cuyos efectos positivos justifican que pueda reivindicarse su carácter funcional o incluso saludable.

Es probable que el deseo mismo de curar o prevenir las enfermedades y evitar a la vez los riesgos asociados a los medicamentos esté en la base del éxito del que gozan en la actualidad estos productos. Se habla de “nutrición óptima” en contraposición a la “nutrición adecuada” para dar a entender el plus de salud que añadirían estos alimen-

tos modificados; en el mercado se encuentra un gran número de estos alimentos funcionales para las más variadas enfermedades y dolencias. En ocasiones el tránsito desde el alimento funcional al medicamento no está claro; pensemos por ejemplo que un alimento enriquecido con folatos sería un alimento funcional mientras que los folatos convenientemente preparados se expenden en las farmacias como tal medicamento. No en vano se ha dado también a estos productos enriquecidos el nombre de alicamentos.

Nos gustaría llamar la atención en primer lugar sobre la posibilidad de que estos alimentos funcionales induzcan las reacciones adversas propias de los componentes añadidos y también la posibilidad de que aparezcan interacciones de estos alimentos con la medicación que de forma eventual pueda tomar una persona. No está de más señalar que los supuestos beneficios de los alimentos funcionales en la mayoría de los casos no se han probado de manera fehaciente y, en consecuencia, la normativa comunitaria sobre etiquetado prohíbe atribuir a estos alimentos propiedades de prevención, tratamiento y curación de una enfermedad. Entre los casos publicados de interacciones de

estos alimentos con los medicamentos cabe señalar uno en el que se da cuenta de que una bebida que contenía carnitina produjo un aumento notable del INR en un paciente

en tratamiento con un anticoagulante oral; también se ha descrito una sinergia de efectos entre alimentos que contienen *Bacillus subtilis natto* y los anticoagulantes orales.

ARTÍCULOS

Fármacos y violencia. ¿Causa o consecuencia?

¿Pueden los medicamentos desencadenar comportamientos violentos? Un comportamiento agresivo constituye una amenaza, tanto para el propio individuo como para las personas y bienes de su entorno. La violencia, de forma amplia, se podría entender como una manifestación o ejercicio inadecuado –ya sea por desmesura o extemporaneidad– de fuerza o poder. La agresividad sería un estado emocional, consistente en deseos de dañar; se define de forma escueta en el DSM-IV como “una conducta intencionadamente dirigida a provocar daño físico a otros”. La hostilidad se relaciona con la agresividad, pero no es lo mismo; una respuesta puede ser hostil sin ser agresiva, ya que no implica la realización de actos físicos. Por último, el término agresión se reservaría para cualquier forma de conducta cuyo objetivo es herir física o psicológicamente.

hacia el propio individuo –se estima que en el 90% de los suicidios existe un trastorno psiquiátrico de base–.

Sin embargo, no sólo el entorno social y cultural o las enfermedades mentales están detrás de las conductas agresivas y violentas. El hecho de que la sociedad actual busque el máximo bienestar hace que cada vez sea más frecuente recurrir a los fármacos para tratar de solucionar problemas emocionales y de conducta. Los fármacos psicótropos –los más utilizados para estos fines– pueden por sí mismos, en determinadas personas y circunstancias, desencadenar agresividad y dar lugar a comportamientos violentos. Entre los psicofármacos, los más frecuentemente involucrados en la génesis de agresividad son los neurolépticos clásicos, los antidepresivos –tanto los tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)–, y las benzodiazepinas.

Los neurolépticos clásicos presentan como reacciones adversas efectos extrapiramidales como la acatisia, caracterizada por una gran intranquilidad y desasosiego, que se ha asociado con el desarrollo de conductas hostiles o agresivas. Las benzodiazepinas también tienen efectos llamados “paradójicos”, como la desinhibición y la agresividad, especialmente con dosis altas o en pacientes susceptibles (jóvenes o mayores de 65 años). Las que tienen un mayor riesgo serían las de “alta potencia” como el triazolam, el lorazepam o el alprazolam. Se han descrito reacciones de falta de control, agresividad y cuadros pseudodepresivos, e incluso actos de extrema violencia. El triazolam, en sus presentaciones con dosis medias y altas, se retiró del mercado en España y otros países precisamente por asociarse a comportamientos violentos. Además, los antidepresivos también pueden ser responsables de conductas autoagresivas y suicidas; esto último muy debatido. Hay casos de pacientes que protagonizaron agresiones mientras recibían tratamiento con estos fármacos sin motivo aparente. En 1989 J.W., mató a 8 personas e hirió a otras 12 antes de suicidarse tras haber estado tomando fluoxetina 4 semanas. En otro ejemplo, un varón de 60 años que había sido tratado consecutivamente con fluoxetina y paroxetina, disparó después a su mujer, su hija y una nieta de 9 meses. En el juicio se consideró que la paroxetina “puede llevar a algunas personas a volverse homicidas y/o suicidas”.

Tabla 1. Fármacos asociados a conductas violentas

Grupo	Principios activos
benzodiazepinas	triazolam, alprazolam, flunitrazepam, bromazepam, clonazepam
antidepresivos	ISRS sertralina, paroxetina, fluoxetina
	tricíclicos amitriptilina, clomipramina
neurolépticos	haloperidol, clazapina, risperidona
antiepilépticos	valproato sódico, carbamacepina, gabapentina, levetiracetam
otros	azitromicina, omeprazol, isotretinoína, montelukast, galantamina

Se plantea, si la agresividad *per se* es una patología y por tanto si los individuos violentos padecen trastornos psiquiátricos. La relación entre actos violentos y enfermedades mentales es conocida, especialmente la agresividad dirigida

La asociación de otros psicofármacos con actos violentos es más discutible, aunque se pueden citar casos de agresividad/hostilidad con antipsicóticos atípicos y antiépilépticos. También hay casos descritos con fármacos de otros grupos terapéuticos como la azitromicina, los antagonistas de los canales de calcio y el omeprazol.

Los medicamentos que a veces se administran para tratar las conductas agresivas o violentas pueden dar lugar a su vez a efectos “paradójicos” y producir o exacerbar esas conductas. Los profesionales sanitarios deberían tener en cuenta esta posible asociación entre medicación y violencia con el objeto de evitar o minimizar sus consecuencias.

Asociación tramadol-paracetamol. Optimizar su uso y evitar reacciones adversas.

El dolor tiene causas muy diversas en las que intervienen distintas instancias. Debido a esto, la combinación de principios activos, con diferentes mecanismos de acción, podría resultar complementaria y favorecer la analgesia. Se dispone en la actualidad en España de especialidades farmacéuticas con combinaciones de analgésicos a dosis fijas que asocian 37,5 mg de tramadol y 325 mg de paracetamol, para su uso en el tratamiento sintomático del dolor moderado e intenso.

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recogido hasta la fecha 222 notificaciones de sospechas de reac-

ciones adversas con esta asociación; en 19 de estos casos, las reacciones fueron consideradas como graves. Sólo en nuestro centro se han recibido diez notificaciones en las que esta combinación se asocia a distintas reacciones adversas. Por su interés, se menciona el caso de un hombre de 82 años y 85 kg que tomó la asociación tramadol/paracetamol (37,5/325 mg cada 12 horas) por artritis reumatoide y a los 20 días sufrió un síndrome confusional progresivo grave que precisó ingreso hospitalario; el cuadro remitió al suspender la medicación.

Los efectos adversos más frecuentes durante los ensayos clínicos fueron náuseas, mareos y somnolencia en más del 10% de los pacientes. También se recogieron reacciones confusionales, alteraciones del estado de ánimo y trastornos del sueño entre el 1 y el 10% de los pacientes tratados. Otras reacciones descritas tales como alteraciones cardiovasculares y respiratorias fueron menos frecuentes.

La asociación de tramadol y paracetamol a una dosis doble de la comercializada en España ha demostrado, en ensayos clínicos y para algunos tipos de dolor, tener más eficacia analgésica que los principios activos por separado. No obstante, hay que señalar que para alcanzar estas dosis con las asociaciones a dosis fijas comercializadas en la actualidad en nuestro país, habría que administrar más comprimidos por toma, lo que podría incrementar el riesgo de reacciones adversas, atribuidas sobre todo al tramadol. Esto se podría conseguir igualmente dando los dos principios activos por separado, lo que permitiría un mejor ajuste de las dosis y evitaría reacciones adversas en los pacientes más proclives a padecerlas.

ALERTAS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona

La rosiglitazona es un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que pertenece al grupo de las tiazolidindionas (‘glitazonas’).

Un estudio publicado en mayo de 2007 en el *New England Journal of Medicine (NEJM)* analizó 42 ensayos clínicos que incluían a 15.500 pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados mostraban un incremento de casos de infarto de miocardio y de muerte cardiovascular en los pacientes en tratamiento con rosiglitazona. Sin embargo, no se observó un incremento significativo de la tasa de mortalidad por todas las causas.

Los pacientes diabéticos presentan ya un riesgo de problemas cardiovasculares. Además, las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, lo que puede llevar a un empeoramiento de problemas cardiacos u ocasionar insuficiencia cardiaca. Se resume a continuación lo que recoge la ficha técnica de Avandia® respecto a la seguridad cardiaca:

- **Contraindicaciones:** insuficiencia cardiaca o historia de insuficiencia cardiaca (clases I a IV NYHA). El uso combinado de rosiglitazona e insulina solamente debería de llevarse a cabo en casos excepcionales y bajo una estrecha supervisión médica. Esta combinación aumenta el riesgo de retención de líquidos y de insuficiencia cardiaca.

- **Advertencias y precauciones de uso:** Las tiazolidinonas pueden causar retención de líquidos, lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Deben controlarse los signos y síntomas relacionados con la retención de líquidos, particularmente en aquellos que reciben terapia en combinación con sulfonilurea, aquellos con riesgo de insuficiencia cardiaca y aquellos con reserva cardiaca reducida. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardiaca.
- **Reacciones adversas:** En un análisis retrospectivo de datos agrupados de ensayos clínicos, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardiaca fue superior en los tratamientos que incluían rosiglitazona, (1,99%) respecto de los comparadores (1,51%) [Hazard ratio 1.31 (95% intervalo de confianza 1,01-1,70)].

Otras alertas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

El texto completo de estas alertas está disponible en la página web: www.agemed.es

- Suspensión cautelar de la comercialización de Trasylo[®] (aprotinina).
- Riesgos asociados al uso de aprotinina en cirugía extracorpórea.
- Pioglitazona y Rosiglitazona: conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa.
- Piroxicam: Información actualizada sobre las condiciones de uso como medicamento de diagnóstico hospitalario.
- Comunicación de seguridad. Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor.
- Toxina botulínica (Botox[®], Dysport[®], Neurobloc[®], Vistabel[®]): Riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina.
- Piroxicam: nuevas restricciones de uso y paso a diagnóstico hospitalario.
- Retirada de Viracept[®] (nelfinavir): nuevas medidas adoptadas y suspensión de la autorización de comercialización.
- Nota informativa sobre la retirada de Viracept[®] (Nelfinavir)

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente

Notificación a través del teléfono: Puede hacerlo llamando al **983 263 021**

Notificación a través de la página web: www.ife.uva.es

Se ruega a todos aquellos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: eutiquia.leon@uva.es



Junta de Castilla y León

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia



CENTRO REGIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE CASTILLA Y LEÓN
Facultad de Medicina
VALLADOLID

BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sainz Gil, Cristina Campo Hoyos y Luis H. Martín Arias.

Colaboran en este número: Diego Macías St-Gerons, Sara Ortega González, Inés Salado Valdivieso, Marta Guerra Prado, M^º Carmen González Ispuerto, Marta Lumbreras Martín y Pilar García Ortega
Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid
Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es; ife@ife.uva.es; www.ife.uva.es – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRYFICVS GERMINVL, S. Coop. Ltda.