

Redacción: CADIME  
Escuela Andaluza de Salud Pública.  
Cuesta del Observatorio, nº 4  
Apto. 2070. 18080 Granada. España.  
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505  
www.easp.es  
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

## EN ESTE NÚMERO ...

### 1 • Utilización de medicamentos

#### Vareniclina en la deshabituación del tabaquismo: puesta al día sobre seguridad

*Los pacientes tratados con vareniclina deben someterse a un seguimiento riguroso para detectar la posible aparición de efectos adversos psiquiátricos.*

### 2 • Farmaconota

#### Riesgo del uso de medicamentos desaconsejados en pacientes con dieta hiposódica: Presentaciones efervescentes.

## 1 Utilización de medicamentos

# Vareniclina en la deshabituación del tabaquismo: puesta al día sobre seguridad

### RESUMEN

Vareniclina (VA), un agonista parcial de los receptores nicotínicos, fue comercializado para ayudar al abandono del hábito de fumar. Por lo general ha sido bien tolerada por los pacientes en los ensayos clínicos, siendo el efecto adverso más frecuente las náuseas, en su mayoría de carácter leve a moderado y con tendencia a disminuir con el transcurso del tiempo. No obstante, VA se viene asociando con un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares graves; y, tras su comercialización en Europa, se originó una alerta de seguridad, al notificarse efectos adversos psiquiátricos asociados a su uso, como: agitación, cambios de comportamiento, exacerbación de enfermedades psiquiátricas preexistentes y estado de ánimo depresivo, incluyendo ideación/comportamiento suicida. Por este motivo, las agencias de medicamentos de distintos países han adoptado medidas reguladoras e informativas al respecto. En la actualidad se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos con VA en pacientes con diversas condiciones psiquiátricas (enfermedad bipolar, psicosis, depresión, esquizofrenia, etc.) que ayudarán en el futuro a conocer más ampliamente los riesgos graves asociados a su uso y a su utilización en poblaciones con enfermedades concretas.



### EL TABAQUISMO: MÁS QUE UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

El tabaquismo continúa siendo un importante factor de riesgo de enfermedades crónicas en todo el mundo y supone un verdadero problema para los sistemas sanitarios, al que se asocia un elevado coste sanitario y social (1). Un estudio reciente señala que en el año 2006 se produjeron 53.155 muertes atribuibles al tabaquismo en España en individuos  $\geq 35$  años, lo que supone el 14,7% (25,1% varones y 3,4% mujeres) de todas las muertes ocurridas en los mismos. Las principales causas de muerte fueron: tumores malignos (24.058), especialmente cáncer de pulmón (16.482); enfermedades cardiovasculares (17.560), especialmente cardiopatía isquémica (6.263) e ictus (4.283); y, enfermedades respiratorias (11.537), especialmente EPOC (9.886). Desde el año 2001 se viene observando el descenso de la mortalidad atribuible al tabaquismo en hombres, mientras que, por el contrario, continúa aumentando entre las mujeres. El estudio anteriormente comentado, considera que en España 1 de cada 4 muertes en varones y 1 de cada 29 en mujeres son atribuibles al consumo de tabaco (2).

Según los datos que aporta la Encuesta Andaluza de Salud 2003, la prevalencia del tabaquismo en nuestra comunidad es del 33%. A este hábito se le atribuye el 14,6% del total de las muertes en Andalucía, lo que supone que alrededor de 10.000 personas mueren anualmente como consecuencia del consumo de tabaco

# Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

## EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON VARENICLINA

Cardiovasculares	Alteración de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, infarto de miocardio
Dermatológicos	Eritema multiforme, prurito, erupción cutánea, Síndrome de Stevens Johnson
Gastrointestinales	Dolor abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento, flatulencia, reflujo gastroesofágico, aumento o pérdida de apetito, alteración del sentido del gusto, vómitos, xerostomía.
Inmunológicos	Reacciones de hipersensibilidad
Neurológicos	Astenia, accidente cerebrovascular, ansiedad, trastornos del sueño (insomnio, somnolencia, sueños anormales), cefalea, letargo
Psiquiátricos	Trastornos de la conducta, agitación, depresión, ideación/comportamiento suicida, exacerbación de enfermedades psiquiátricas preexistentes.
Respiratorios	Alteraciones del tracto respiratorio superior, disnea, rinorrea
Otros	Malestar general, fatiga, angioedema.

**Tabla 1.** Tomada de 8.

en nuestra comunidad. Considerándose al tabaquismo como el principal problema de salud pública de Andalucía dada su relación con múltiples enfermedades y procesos degenerativos que aumentan el riesgo de muerte prematura (3)

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el tratamiento de la deshabituación tabáquica se dispone de diversas opciones terapéuticas que han mostrado eficacia, incluyendo las terapias psicológicas (conductuales) y farmacológicas. Estas últimas comprenden dos tipos de abordaje terapéutico: por un lado, los medicamentos sustitutivos de la nicotina; y los medicamentos no nicotínicos, como bupropión (inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina) y vareniclina (VA) (agonista parcial de los receptores nicotínicos) (1,3). El objetivo de estos fármacos, respectivamente, es proporcionar nicotina por una vía distinta a la inhalatoria, o reducir los síntomas físicos y psicológicos originados como consecuencia de la retirada del tabaco (4).

En 2006 se autorizó el uso de la VA en La Unión Europea –como fármaco de prescripción– para el abandono del hábito de fumar, bajo el nombre comercial de Champix®. En la evaluación realizada por el NICE en el Reino Unido, se recomienda su uso como opción de tratamiento para los fumadores, dentro de un programa integrado de tratamiento junto a otras medidas (5). En enero de 2007 fue comercializada en España como medicamento de prescripción excluido de la financiación por parte del sistema sanitario público (6).

### VARENICLINA (CHAMPIX®)

El mecanismo de acción de VA difiere del de los sustitutivos de la nicotina y del bupropión. Se trata de un agonista parcial de los receptores de acetilcolina con mayor afinidad que la nicotina sobre los receptores  $\alpha 4\beta 2$ ; lo que, teóricamente, aliviaría los síntomas de la abstinencia nicotínica y el deseo de fumar, bloqueando a su vez los efectos de refuerzo del uso continuado de nicotina. Se administra por vía oral durante 12 semanas a dosis de 1 mg/12 horas, después de una titulación previa semanal; iniciando el tratamiento entre 1 y 2 semanas antes

de la fecha fijada por el paciente para dejar de fumar; pudiendo utilizarse dosis inferiores en pacientes que no toleren los efectos adversos (7,8).

Los estudios clínicos realizados muestran que el tratamiento con VA aumentó la probabilidad de éxito de abandono del hábito de fumar a largo plazo entre dos y tres veces en comparación con los intentos de abandono sin ayuda farmacológica; siendo más frecuente el éxito en los pacientes tratados con este fármaco que en los tratados con bupropión (3,5,8).

### SEGURIDAD

En los ensayos clínicos, la VA fue generalmente bien tolerada por los pacientes; siendo la incidencia de efectos adversos asociados a su uso  $\geq 10\%$  (ver Tabla 1) (3,9); habiéndose descrito con mayor frecuencia: náuseas (32%), insomnio (19%), cefalea (18%) y alteraciones del sueño (14%) (3,10). En la mayoría de los casos las náuseas aparecen al iniciar el tratamiento con una intensidad de leve a moderada, tendiendo a remitir con el tiempo y motivando raramente el abandono del tratamiento (5,7,10). La tasa de interrupción del tratamiento por causa de los efectos adversos en los ensayos clínicos ha sido del 12,9% (3,10). Tras la comercialización de VA se han notificado algunos casos de infarto de miocardio asociados a su uso (7). Un reciente meta-análisis pone de manifiesto el potencial aumento de riesgo de eventos cardiovasculares graves asociados al uso de VA en los fumadores (11), aspecto que ha tenido notable repercusión en los medios de comunicación.

### EFFECTOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS

Tras la comercialización de VA se han notificado diversos efectos adversos psiquiátricos asociados a su uso, tales como: agitación, cambios de comportamiento, exacerbación de enfermedades psiquiátricas preexistentes y estado de ánimo depresivo, incluyendo la ideación y/o comportamiento suicida. En algunos casos estos síntomas aparecieron tras interrumpir el tratamiento con VA. No obstante, no se ha podido establecer de forma definitiva una relación causal entre

la utilización de VA y el desarrollo de esta sintomatología, ya que el abandono del consumo de tabaco también se asocia a la aparición de trastornos psiquiátricos similares (5,6,8).

En el momento actual se desconoce la relación beneficio/riesgo de la utilización de VA en pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, tales como esquizofrenia, enfermedad bipolar y depresión mayor (8). Se están realizando diversos ensayos clínicos cuyos resultados se espera que ayuden a conocer mejor los riesgos asociados a su uso en esta población de pacientes (12).

Se dispone de un estudio en el que se realizó un análisis conjunto de los efectos adversos psiquiátricos asociados al tratamiento con VA, a partir de los resultados de 10 ensayos clínicos controlados frente a placebo, incluyéndose en el análisis un total de 3091 pacientes que fueron tratados con este fármaco. Los resultados del mismo no mostraron un aumento significativo del riesgo de trastornos psiquiátricos (13).

En la actualidad se está desarrollando en Nueva Zelanda un estudio observacional de cohortes sobre la seguridad de VA (14) en el que los efectos adversos son identificados mediante cuestionarios a los pacientes, notificación espontánea de los profesionales y revisión de las historias clínicas. Los primeros resultados muestran que, durante el primer año de seguimiento, de los 3.415 pacientes que recibieron una dispensación de VA, 10 fallecieron (1 de ellos por suicidio). Los autores han estimado un riesgo de suicidio de 1 en 3.415 o de 3/10.000; no obstante, estos resultados pueden variar a medida que avance el estudio y aumente el tamaño de la muestra (15).

En los EE.UU., en una revisión realizada por la FDA se identificaron casos de ideación suicida y trastornos de la conducta, tanto en pacientes con antecedentes psiquiátricos como en los pacientes que no los tenían, recomendando realizar un seguimiento riguroso de los pacientes tratados para detectar la aparición de síntomas neuropsiquiátricos: cambios de comportamiento, agitación, depresión, ideación/comportamiento suicida (16).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea

de Medicamentos (EMA) ha realizado una amplia revisión sobre la seguridad de VA. De acuerdo con los resultados de dicha revisión, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2008 emitió una nota informativa a los profesionales con las siguientes recomendaciones, que fueron incluidas en la ficha técnica y prospecto de Champix® (6):

- El tratamiento con VA debe realizarse exclusivamente bajo prescripción médica.
- Debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe de informarse a los pacientes en tratamiento con VA a este respecto.
- En el caso de que en un paciente tratado con VA aparezcan ideación o comportamiento suicida, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

## CONCLUSIONES

- Por el momento no se ha establecido de manera definitiva la relación causal entre la utilización de VA y la aparición efectos adversos psiquiátricos graves (estado de ánimo depresivo, agitación y pensamientos suicidas).
- Para dar respuesta a esta cuestión se precisa que se realicen nuevos ensayos clínicos con un diseño y duración adecuados, así como co-

nocer los resultados de los estudios en curso para establecer su relación beneficio/riesgo en la población de pacientes fumadores con diversas comorbilidades y factores de riesgo.

- Se recomienda vigilar la aparición de cambios del comportamiento, hostilidad, agitación, estado de ánimo depresivo o ideación/comportamiento suicida; debiendo interrumpirse de forma inmediata el tratamiento en el caso de que estos síntomas aparezcan en pacientes que con anterioridad al tratamiento no los presentaban, manteniendo el control y seguimiento de los pacientes hasta la remisión de los síntomas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Zimovetz EA et al. A review of cost-effectiveness of varenicline and comparison of cost-effectiveness of treatments for major smoking-related morbidities. *J Eval Clin Pract* 2011; 17: 288–297.
- 2- Banegas JR et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(3): 97-102.
- 3- Morales Asencio JM, coordinador. Atención a las personas fumadoras: Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2008.
- 4- Tabaquismo: Tratamiento farmacológico. *Bol Ter Andal* 1996; 12(6): 21-23.
- 5- Cahill K et al. Agonistas parciales de los receptores de la nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 12. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.
- 6- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vareniclina (Champix®): revisión de la información de seguridad en Europa. Comunicación

sobre riesgos de medicamentos para los Profesionales sanitarios. Nota Informativa 2008/01, 9 enero 2008. Disponible en la página de la AEMPS (consultado el 4-02-08): <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/vareniclina-enero08.htm>.

- 7- Champix. Laboratorios Pfizer. 2006 (septiembre).
- 8- Varenicline (Drugdex® Evaluations). In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System*. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com>.
- 9- Johnson TS. A brief review of pharmacotherapeutic treatment options in smoking cessation: bupropion versus varenicline. *J Am Acad Nurse Pract* 2010; 22(10): 557-63. doi: 10.1111/j.1745-7599.2010.00550.x.
- 10- European Medicines Agency. European Public Assessment Reports (EPARs). Champix. Varenicline. EMA/780542/2010. EMEA/H/C/00699. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu>.
- 11- Singh S et al. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: A systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc* 2011; Doi: 10.1503/cmaj.110218.
- 12- U.S. National Institutes of Health. Studies with search of: varenicline. *ClinicalTrials.gov*. Disponible en URL: [http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=varenicline&show\\_down=Y#down](http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=varenicline&show_down=Y#down)
- 13- Tonstad S et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 289-301.
- 14- Harrison-Woolrych M et al. Utilization of the smoking cessation medicine varenicline: an intensive post-marketing study in New Zealand. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 949-53.
- 15- Harrison-Woolrych M et al. Varenicline and suicide: Safety data from New Zealand. *Br Med J* 2010; 340: 117-18.
- 16- The smoking cessation aids varenicline (marketed as Chantix) and bupropion (marketed as Zyban and generics). *Drug Saf Newslett* 2009; 2(1): 1-4. Disponible en URL: <http://www.fda.gov>

# Riesgo del uso de medicamentos desaconsejados en pacientes con dieta hiposódica: Presentaciones efervescentes



El sodio ingerido a través de los alimentos y medicamentos puede superar el aporte recomendado para la población general, lo que puede suponer un riesgo para la salud, especialmente en las personas que padecen hipertensión arterial (HTA) o insuficiencia cardíaca o renal. En los países industrializados, alrededor del 75% del sodio ingerido proviene de los alimentos envasados o precocinados que contienen aditivos alimentarios como el glutamato o el benzoato sódico; el 25% restante procedería del sodio presente en los alimentos de forma natural, de la sal común, de algunas aguas minerales carbonatadas y de ciertos medicamentos (Sastre I et al. *Farm Aten Prim* 2009; 7(2): 75-83).

En el ámbito terapéutico, la reducción de la sal presente en la dieta constituye

una intervención importante para reducir la presión arterial (PA), aumentar la eficacia del tratamiento antihipertensivo y reducir el riesgo global de enfermedad cardiovascular. Según los resultados de un metanálisis que incluía diversos estudios en los que se investigó el efecto de la reducción de la ingesta de sal sobre la PA, una reducción de la ingesta diaria de aproximadamente la mitad (alrededor de 6 g) conseguiría una reducción de la PA sistólica de aproximadamente 5 mm de Hg; lo que supondría una reducción del 24% en la incidencia de ictus y del 18% en la de la enfermedad coronaria (He FJ et al. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 761-70). Aunque la cantidad varía según el grupo de edad, para los mayores de 10 años la OMS recomienda que el consumo diario de sal no supere los 5 g/día, lo que su-

pondría un aporte de sodio en la dieta de 2 g/día (World Health Organization. *Report of a joint technical meeting held by WHO and the Food Standards Agency, United Kingdom, July 2010*; Navarro FJ et al. *Riesgo vascular: proceso asistencial integrado*. Sevilla: Consejería de Salud, 2010). En España, como parte de la Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) se recomienda reducir el consumo de sal, de cualquier procedencia, a menos de 5 g/día (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Disponible en: <http://www.aesan.mesc.es/AESAN/>)

En su mayoría, los excipientes de los medicamentos contienen pequeñas cantidades de sodio en su composición, que varía entre 2,5 y 20 mg por unidad de dosis; sin embargo, las formas farmacéuti-

cas efervescentes presentan un contenido de sodio significativamente mayor, por lo que con la administración de varias dosis al día puede superarse la ingesta diaria recomendada (*Camafort M et al. Rev Esp Cardiol 2010; 63(3): 265-7; Sastre I et al. Farm Aten Prim 2009; 7(2): 75-83*). Esta situación debe ser advertida al paciente, para lo que existe una reciente normativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que obliga a que cuando el contenido de sodio de un medicamento por unidad posológica sea superior a 1 mmol (23 mg de sodio), debe indicarse en el etiquetado, prospecto y ficha técnica (*AEMPS. Circular 2008; 2/08, de 5 de marzo*).

El paracetamol y la acetilcisteína son los medicamentos que cuentan con más presentaciones efervescentes. No

obstante, diversos medicamentos, bastantes de los cuales se pueden dispensar sin receta, comparten esta forma farmacéutica; entre ellos se encuentran los antiácidos, combinaciones antigripales, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico y calcio asociado a vitamina D. (*BOT Plus. 2011 marzo; Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Nomenclator Digitalis-Integra. Disponible en URL: <http://www.mspsi.gob.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>*).

Por tanto, la cantidad de sodio contenida en las presentaciones efervescentes debe tenerse en cuenta para no superar la ingesta diaria recomendada, especialmente en los pacientes con restricción sódica. Limitaciones de espacio impiden incluir una tabla con todos los medicamentos con formas farmacéuticas efervescentes

disponibles en nuestro país. En la tabla 1 figuran las presentaciones efervescentes de paracetamol y acetilcisteína con su correspondiente contenido de sodio por dosis.

Los pacientes con HTA deberían recibir consejo dietético para disminuir el contenido de sodio en la dieta, ya que esta intervención produce una modesta aunque significativa reducción en las cifras de la PA, independientemente del seguimiento de una dieta cardiosaludable, permitiendo en algunos casos reducir la necesidad de tratamiento farmacológico.

En los pacientes que siguen una dieta hiposódica debe tenerse en cuenta el aporte de sodio a través de los medicamentos en presentaciones efervescentes, para evitar una ingesta de sodio excesiva.

## CONTENIDO EN SODIO DE LAS PRESENTACIONES EFERVESCENTES DE PARACETAMOL Y ACETILCISTEÍNA

### COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

### POLVO O GRANULADO EFERVESCENTE

Nombre comercial	Sodio por comprimido	Nombre comercial	Sodio por sobre
<b>PARACETAMOL</b>			
Paracetamol Kern Pharma 1g	657 mg	Acecat 1g	554 mg
Dafalgan 1g	567 mg	Alador 1g	545 mg
Efferalgan 1g	552 mg	Paracetamol Edigen 1g	545 mg
Paracetamol Cinfa 1g	527 mg	Paracetamol Stada 1g	545 mg
Efferalgan 500 mg	412 mg	Termalgin 1g	545 mg
Parafludeten 650 mg	251 mg	Xumadol 1g	529 mg
Paracetamol Qualigen 1g	158 mg	Paracetamol Cinfa 1g	438 mg
		Paracetamol Alter 1g	386 mg
		Parafludeten 1g	386 mg
		Paracetamol Kern Pharma 1g	376 mg
<b>ACETILCISTEÍNA</b>			
Acetilcisteína Cinfa 600 mg	200 mg	Acetilcisteína Sandoz 600 mg	157 mg
Acetilcisteína Davur 600 mg	200 mg	Acetilcisteína Tarbis 600 mg	150 mg
Ratiomuco 600 mg	150 mg		
Acetilcisteína Ratiopharm 600 mg	150 mg		
Acetilcisteína Bexal 600 mg	140 mg		
Acetilcisteína Pensa 600 mg	139 mg		
Flumil Forte 600 mg	137 mg		
Fluimucil 600 mg	137 mg		
Acetilcisteína Acost 600 mg	101 mg		
Acetilcisteína Ur 600 mg	100 mg		
Acetilcisteína Kern Pharma 600 mg	99 mg		

**Tabla 1.** Fuentes: BOT, Fichas Técnicas de paracetamol y acetilcisteína (presentaciones efervescentes).

#### Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

#### Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

#### CONSEJO DE REDACCIÓN

**REDACTOR JEFE:** José María Recalde Manrique.  
**SECRET. REDACCIÓN:** Antonio Matas Hoces.  
**Redacción CADIME:** Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

**CONSEJO DE REDACCIÓN:** Joaquín Alanís López, Emilio Alegre del Rey, Carmen Beltrán Calvo, Víctor Bolívar Gallano, Juan R. Castillo Ferrando, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.ª Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Teresa Molina López, M.ª Dolores Murillo Fernández, José María Navarro Marí, Pablo Panero Hidalgo, Julio Romero González, Mónica Saldaña Valderas, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre y Juan Tormo Molina.

**DISEÑO GRÁFICO:** Pablo Gallego. Córdoba.  
**FOTOCOMPOSICIÓN:** Portada, S. L. Granada.  
**IMPRESIÓN:** Gráficas Alhambra. Granada.



Escuela Andaluza de Salud Pública  
**CONSEJERÍA DE SALUD**