Butlletí de **Farmacovigilància** de Catalunya

Vol. 9, n.º 2 • marzo - abril 2011



Butlletí de Farmacovigilància

- Hipomagnesemia por omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones
- Interacción entre ácido valproico y carbapenems: riesgo de convulsiones
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Hipomagnesemia por omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones

La hipomagnesemia (cifras menores de 1,8 mg/dL) puede dar lugar a efectos adversos graves, como tetania, arritmias y convulsiones, y hay que tratarla con suplementos de magnesio. En los últimos años se han publicado varios casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y algunas agencias reguladoras han alertado de este riesgo. Dado que la hipomagnesemia puede tener numerosas causas, los casos relacionados con el uso prolongado de IBP pueden ser infradiagnosticados.

En 2006 se describieron dos casos de hipoparatiroidismo con hipomagnesemia asociados al uso de IBP.¹ Los pacientes presentaban un espasmo carpopedal con hipomagnesemia e hipocalcemia graves sin un aumento adecuado de las concentraciones de parathormona. Después se han publicado varios casos de hipomagnesemia grave con hipocalcemia secundaria en pacientes tratados con diferentes IBP durante períodos prolongados, la mayoría en tratados durante más de un año.²⁻⁷ En éstos, las cifras bajas de magnesio persistían a pesar de la administración de suplementos de magnesio a dosis altas, y requirieron la retirada del IBP para resolver la hipomagnesemia. Los pacientes reexpuestos a otro IBP volvieron a presentar hipomagnesemia en pocos días, que se normalizó con su retirada o la sustitución por ranitidina. Una vez recuperados, las concentraciones de magnesio se mantuvieron normales sin suplementos de magnesio ni de calcio. Se sugiere que se deberían determinar los niveles de magnesio en pacientes tratados con IBP.⁸

Aunque no se conoce el mecanismo por el que los IBP pueden producir hipomagnesemia, se ha propuesto que el uso prolongado de un IBP podría disminuir la absorción intestinal de magnesio, a través del transporte activo. El magnesio tiene una influencia importante en la homeóstasis del calcio a través de una disminución de la secreción de parathormona y una menor respuesta del tejido esquelético y renal a la parthormona, y la hipomagnesemia puede dar lugar a hipoparatiroidismo, hipocalcemia e hipopotasemia. Dado que la hipomagnesemia sólo se detecta

de manera ocasional, se ha sugerido que habría una predisposición hereditaria (mutaciones heterozigotas del TMPR6 y otros genes responsables del transporte activo del magnesio), así como una reducida eficiencia de la conservación renal del magnesio.¹⁰

Notificaciones recibidas

En junio de 2010, la agencia de medicamentos de Nueva Zelanda hizo pública una serie de casos de hipomagnesemia sintomática en pacientes tratados con omeprazol a largo plazo, a las dosis habituales (20 a 40 mg).^{11,12} En la mayoría de los casos se asociaba a hipocalcemia. Los pacientes presentaron convulsiones, arritmia, tetania, vómitos y alteraciones psíquicas, y se recuperaron con la retirada del fármaco.

El 2 de marzo pasado la FDA alertó sobre el riesgo de hipomagnesemia con el uso prolongado de un IBP, tras haber recibido más de 50 casos notificados de hipomagnesemia en pacientes tratados con IBP durante períodos prolongados, la mayoría durante más de un año de tratamiento.¹³ La hipomagnesemia puede dar lugar a tetania, espasmo carpopedal, convulsiones y arritmias, y también produce un deterioro de la secreción de parathormona que puede conducir a hipocalcemia. El uso a corto plazo de un IBP se asocia a un riesgo bajo. En una cuarta parte de los casos la hipomagnesemia no mejoró con los suplementos de magnesio solos y se tuvo que suspender el IBP.

Hasta febrero de 2011, la agencia británica había recibido 76 casos de hipomagnesemia asociados a algún IBP: omeprazol (47 casos), lansoprazol (11), esomeprazol (8), pantoprazol (7) y rabeprazol (3). En Holanda, hasta abril de 2011, se han recibido 31 casos, la mayoría (18) también asociados al omeprazol.

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se ha notificado un caso de hipomagnesemia en un paciente tratado con omeprazol durante años. ¹⁶ En total, en España se han recibido 6 notificaciones de sospecha de hipomagnesemia por IBP, todas ellas asociadas a omeprazol.

Otro efecto adverso atribuido al uso prolongado de IBP son las fracturas.¹⁷ El hecho de que el déficit de magnesio provoque hipoparatiroidismo, que es un factor de riesgo conocido de osteoporosis, ha llevado a algunos autores a proponer que el mecanismo de estas fracturas podría estar relacionado con la hipomagnesemia, como posible factor asociado.¹⁸

Recomendaciones

Antes de iniciar tratamiento prolongado con un IBP, la FDA recomienda que debería considerarse evaluar

las concentraciones de magnesio y vigilarlas de manera periódica. También sería recomendable la evaluación periódica en los pacientes tratados de manera concomitante con digoxina, porque las concentraciones bajas de magnesio en estos pacientes aumentan el riesgo de efectos adversos graves, así como en los tratados con fármacos que pueden causar hipomagnesemia, como los diuréticos.

En un paciente tratado con un IBP que presenta síntomas, como calambres musculares, debilidad, irritabilidad o confusión, se deben considerar los IBP como posible causa de hipomagnesemia y suspender su uso en los pacientes con hipomagnesemia sin pérdida renal de magnesio o un cuadro de malabsorción. Hay que informar a los pacientes tratados con un IBP que en caso de síntomas de hipomagnesemia consulten de manera inmediata con su médico.

Dado el amplio uso crónico de los IBP, sus efectos a largo plazo se están poniendo de manifiesto y se deben seguir atentamente. La hipomagnesemia es uno de estos efectos, nuevo y potencialmente grave, y es importante notificar cualquier sospecha con el fin de identificar posibles factores de riesgo y de estimar su incidencia. La posibilidad de éste y de otros efectos adversos es un motivo para evaluar de manera periódica la necesidad de un IBP a largo plazo.

Bibliografía

- Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006;355:1834-36.
- Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. BMJ. 2008;337:173-75.
- Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. Ann Intern Med. 2009;151:755-56.
- Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. Neth J Med. 2009;67:169-72.
- Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis. 2010;56:112-16.
- Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. Q J Med. 2010;103:387-95.
- Furlanetto TW, Faulhaber GA. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. Arch Intern Med. 2011; 9 de maig.
- Yang Y-X, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology. 2010;139:1115-27.
- Cundy T, Dissanayake A. Severe Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. Clin Endocrinol. 2008;69:338-41.
- Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. Am J Kidney Dis. 2010;56:168-74.
- Omeprazole and risk of hypomagnesaemia. Prescriber Update. 2010;31:13-14.
 Consultado 10 mayo 2011. Disponible en www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202010.pdf
- Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques. Rev Prescrire. 2010; 30(323):672.
- FDA. Consultado 10 mayo 2011. Disponible en www.fda.gov/Safety/MedWatch/ SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm
- Consultado 10 mayo 2011. Disponible en www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/index.htm
- Consultado 10 mayo 2011. Disponible en www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekbijwerking.asp
- Inhibidores de la bomba de protones e hipomagnesemia. Bol Farmacovigilancia País Vasco. 2011, núm. 30.
- 17. Inhibidores de la bomba de protones y posible riesgo de fractura. Butll Groc. 2009:22:1-2.
- Moreira GA, Weber T. Could magnesium depletion play a role on fracture risk in PPI users? Arch Intern Med. 2010;170:1776.

Interacción entre ácido valproico y carbapenems: riesgo de convulsiones

Los carbapenems son antibióticos betalactámicos con actividad antibacteriana de amplio espectro de uso hospitalario. Están indicados para el tratamiento de la neumonía nosocomial, la infección intraabdominal complicada y las infecciones complicadas del tracto urinario, cuando son causadas por bacterias susceptibles. El ácido valproico es un anticomicial utilizado para el tratamiento de la epilepsia parcial, generalizada y formas mixtas, y los episodios de manía asociados al trastorno bipolar.¹ El uso simultáneo de carbapenems y ácido valproico es relativamente frecuente en el ámbito hospitalario, en pacientes con enfermedades neurológicas que presentan infecciones graves que no responden a otros antibióticos.

La interacción entre carbapenems y ácido valproico es conocida desde hace tiempo a partir de casos publicados y de algunos estudios que han descrito una reducción clínicamente significativa de los niveles plasmáticos de ácido valproico que provocaba una recaída de las convulsiones en algunos pacientes.² Se ha descrito sobre todo con meropenem, pero también con imipenem, ertapenem, panipenem y doripenem.³

El mecanismo de la interacción no está aclarado, pero se ha propuesto una compleja combinación de varios mecanismos.4 En el intestino, los carbapenems disminuirían la absorción del ácido valproico por inhibición de su transportador intestinal, y también por defecto de la betaglucuronidasa proporcionada por las bacterias entéricas, con reducción del ácido valproico procedente de la hidrólisis del conjugado valproicoglucurónido en la circulación enterohepática. En el hígado, se postulan tres mecanismos de interacción, en primer lugar una disminución del cofactor de la UDP-glucuronosiltranferasa, que inhibiría la glucuronidación del ácido valproico; en segundo lugar la activación directa de la UDP-glucuronosiltranferasa; y en tercer lugar por inhibición hepática de la betaglucuronidasa. Además, tanto la distribución en plasma

como la excreción renal de ácido valproico se pueden ver alteradas por los carbapenems.

Una reciente revisión en Europa de los datos disponibles sobre esta interacción ha puesto de manifiesto que la disminución de los niveles de ácido valproico se produce cuando se administra junto con cualquier carbapenem, por lo que se considera esta interacción como un efecto de clase. Se produce una marcada disminución, desde el 60 hasta el 100%, de los niveles plasmáticos de ácido valproico en las primeras 24-48 horas, y la recuperación de los niveles terapéuticos puede tardar hasta tres semanas. Dada la magnitud de la reducción de los niveles plasmáticos y la rápida instauración de esta disminución, no se considera útil el seguimiento de los niveles de ácido valproico o el ajuste de dosis para el manejo adecuado de esta interacción.3.5 Por tanto, hay que evitar el uso simultáneo de estos fármacos y considerar un tratamiento antibacteriano o anticomicial alternativo.

En España se dispone de los siguientes carbapenems autorizados: imipenem-cilastatina (Tienam®, Imipenem/Cilastatina Kabi®), meropenem (Meronem®), ertapenem (Invanz®) y doripenem (Doribax®). Las fichas técnicas de estos medicamentos han sido recientemente actualizadas⁵ para incluir información y advertencias específicas sobre la interacción entre el ácido valproico y los carbapenems .

En el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido 28 notificaciones de sospecha de interacción da ácido valproico con carbapenenems: 20 con meropenem, 5 con imipenem y 3 con ertapenem.

Bibliografía

- Depakine Crono. Ficha técnica. https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60351&formato=pdf&formulario= FICHAS
- Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. Ann Pharmacother. 2007;41:1130-6.
- Carbapenems: concomitant use with valproic acid not recommended. Drug Safety Update. 2010;3(10):4-5.
- Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. Ann Pharmacother. 2009;43:2082-7.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ácido valproico: interacción con carbapenems. Informe mensual, gener 2010. Consultado 11 febrero 2011. Disponible en www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/ inforMensual-ene10.pdf

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos en: http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/ dir88/doc4892.html

Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur

En abril pasado la AEMPS informó sobre la revisión del CHMP de la EMA del riesgo de fracturas atípicas de fémur asociadas al uso de bisfosfonatos. Los bisfosfonatos comercializados en España son alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Las fracturas atípicas de fémur son un efecto de grupo de los bisfosfonatos.
- La frecuencia de estas fracturas en pacientes que toman bisfosfonatos, sobre todo para la osteoporosis, es muy baja. El mecanismo no es bien conocido, parecen estar relacionadas con la supresión del recambio óseo que provoquen estos fármacos.
- Hay muy pocos datos sobre fracturas atípicas en otras localizaciones.
- Aunque no se han establecido factores de riesgo específicos, se ha propuesto el tratamiento prolongado con bisfosfonatos como principal factor de riesgo. El tratamiento concomitante con glucocorticoides o IBP, la comorbididad como la diabetes mellitus y la artritis reumatoide y posibles factores genéticos, podrían aumentar el riesgo.
- El CHMP ha concluido que la relación beneficioriesgo de estos fármacos es favorable en las indicaciones autorizadas, y se incluirá esta nueva información en las fichas técnicas y los prospectos.

De acuerdo con la revisión, la AEMPS recomienda:

- Examinar ambas extremidades de los pacientes, dado que las fracturas atípicas de fémur suelen ser bilaterales.
- Ante la sospecha de fractura atípica de fémur, evaluar individualmente en el paciente la necesidad de suspender el tratamiento.
- Informar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que aparezca dolor en el muslo, cadera o en la zona inguinal.
- No se ha establecido la duración óptima del tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos; se recomienda evaluar periódicamente la necesidad de seguir el tratamiento en cada paciente, sobre todo después de 5 años de tratamiento.

Encontrarán más información en:

www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2011/04-2011_NI_MUH.pdf

XI Jornadas de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia celebrará en **Bilbao** los días **29 y 30 de septiembre de 2011** las **XI Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco, y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados en la farmacovigilancia, las reacciones adversas a los medicamentos y la seguridad de los pacientes con el uso de los medicamentos. Les animamos a asistir y a participar activamente.

Encontrarán más información en http://www.farmacovigilancia2011.com

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Joaquim Esperalba.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003