Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 9, núm. 2 • març - abril 2011

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Hipomagnesèmia per omeprazol i altres inhibidors de la bomba de protons
- Interacció entre àcid valproic i carbapenems: risc de convulsions
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Hipomagnesèmia per omeprazol i altres inhibidors de la bomba de protons

La hipomagnesèmia (xifres de menys d'1,8 mg/dL) pot donar lloc a efectes adversos greus, com tetània, arítmies i convulsions, i cal tractar-la amb suplements de magnesi. En els darrers anys s'han publicat diversos casos d'hipomagnesèmia greu en pacients tractats amb un inhibidor de la bomba de protons (IBP) i algunes agències reguladores han alertat d'aquest risc. Atès que la hipomagnesèmia pot tenir nombroses causes, els casos relacionats amb l'ús prolongat d'IBP poden ser infradiagnosticats.

L'any 2006 es van descriure dos casos d'hipoparatiroïdisme amb hipomagnesèmia associats a l'ús d'IBP.[1] Els pacients presentaven un espasme carpopedal amb hipomagnesèmia i hipocalcèmia greus sense un augment adequat de les concentracions de parathormona. Després s'han publicat diversos casos d'hipomagnesèmia greu amb hipocalcèmia secundària en pacients tractats amb diferents IBP durant períodes prolongats, la majoria en tractats durant més d'un any.[2-7] En aquests, les xifres baixes de magnesi persistien malgrat l'administració de suplements de magnesi a dosis altes, i van requerir la retirada de l'IBP per resoldre la hipomagnesèmia. Els pacients reexposats a un altre IBP van tornar a presentar hipomagnesèmia en pocs dies, que es va normalitzar amb la seva retirada o la substitució per ranitidina. Una vegada recuperats, les concentracions de magnesi es van mantenir normals sense suplements de magnesi ni de calci. Se suggereix que s'hauria de mesurar els nivells de magnesi en pacients tractats amb IBP.[8]

Tot i que no es coneix el mecanisme pel qual els IBP poden produir hipomagnesèmia, s'ha proposat que l'ús prolongat d'un IBP podria disminuir l'absorció intestinal de magnesi, a través del transport actiu.[9] El magnesi té una influència important en l'homeòstasi del calci a través d'una disminució de la secreció de parathormona i una menor resposta del teixit esquelètic i renal a la parthormona, i la hipomagnesèmia pot donar lloc a hipoparatiroïdisme, hipocalcèmia i hipopotassèmia. Atès que la hipomagnesèmia només es detecta de manera ocasional, s'ha suggerit que hi

hauria una predisposició hereditària (mutacions heterozigotes del TMPR6 i altres gens responsables del transport actiu del magnesi), així com una reduïda eficiència de la conservació renal del magnesi.[10]

Notificacions rebudes

El juny de 2010, l'agència de medicaments de Nova Zelanda va fer pública una sèrie de casos d'hipomagnesèmia simptomàtica en pacients tractats amb omeprazol a llarg termini, a les dosis habituals (20 a 40 mg).[11,12] En la majoria dels casos s'associava a hipocalcèmia. Els pacients van presentar convulsions, arítmia, tetània, vòmits i alteracions psíquiques, i es van recuperar amb la retirada del fàrmac.

El passat 2 de març l'FDA va alertar sobre el risc d'hipomagnesèmia amb l'ús prolongat d'un IBP, després d'haver rebut més de 50 casos notificats d'hipomagnesèmia en pacients tractats amb IBP durant períodes prolongats, la majoria durant més d'un any de tractament.[13] La hipomagnesèmia pot donar lloc a tetània, espasme carpopedal, convulsions i arítmies, i també produeix un deteriorament de la secreció de parathormona que pot conduir a hipocalcèmia. L'ús a curt termini d'un IBP s'associa a un risc baix. En prop d'una quarta part dels casos la hipomagnesèmia no va millorar amb els suplements de magnesi sols i es va haver de suspendre l'IBP.

Fins el febrer de 2011, l'agència britànica havia rebut 76 casos d'hipomagnesèmia associats a algun IBP: omeprazol (47 casos), lansoprazol (11), esomeprazol (8), pantoprazol (7) i rabeprazol (3).[14] A Holanda, fins l'abril de 2011, s'han rebut 31 casos, la majoria (18) també associats a l'omeprazol.[15]

A la Unitat de Farmacovigilància del País Basc s'ha notificat un cas d'hipomagnesèmia en un pacient tractat amb omeprazol durant anys.[16] En total, a Espanya s'han rebut 6 notificacions de sospita d'hipomagnesèmia per IBP, totes elles associades a omeprazol.

Un altre efecte advers atribuït a l'ús prolongat d'IBP són les fractures.[17] El fet que el dèficit de magnesi provoqui hipoparatiroïdisme, que és un factor de risc conegut d'osteoporosi, ha portat a alguns autors a proposar que el mecanisme d'aquestes fractures podria estar relacionat amb la hipomagnesèmia, com a possible factor associat.[18]

Recomanacions

Abans d'iniciar tractament prolongat amb un IBP, l'FDA recomana que s'hauria de considerar avaluar les concentracions de magnesi i vigilar-les de manera periòdica. També seria recomanable l'avaluació periòdica en els pacients tractats de manera concomitant amb digoxina, perquè les concentracions baixes de magnesi en aquests pacients augmenten el risc d'efectes adversos greus, així com en els tractats amb fàrmacs que poden causar hipomagnesèmia, com els diürètics.

En un pacient tractat amb un IBP que presenta símptomes, com rampes musculars, debilitat, irritabilitat o confusió, cal considerar els IBP com a possible causa d'hipomagnesèmia i suspendre'n l'ús en els pacients amb hipomagnesèmia sense pèrdua renal de magnesi o un quadre de malabsorció. Cal informar els pacients tractats amb un IBP que en cas de símptomes d'hipomagnesèmia consultin de manera immediata al seu metge.

Atès l'ampli ús crònic dels IBP, els seus efectes a llarg termini s'estan posant de manifest i cal seguir-los atentament. La hipomagnesèmia és un d'aquests efectes, nou i potencialment greu, i és important notificar qualsevol sospita a fi d'identificar possibles factors de risc i d'estimar-ne la incidència. La possibilitat d'aquest i d'altres efectes adversos és un motiu per avaluar de manera periòdica la necessitat d'un IBP a llarg termini.

Bibliografia

1. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006;355:1834-36.
2. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. BMJ. 2008;337:173-75.
3. 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.
4. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. Neth J Med. 2009;67:169-72.
5. 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.
6. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. Q J Med. 2010;103:387-95.
7. Furlanetto TW, Faulhaber GA. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. Arch Intern Med. 2011; 9 de maig.
8. Yang Y-X, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology. 2010;139:1115-27.
9. Cundy T, Dissanayake A. Severe Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. Clin Endocrinol. 2008;69:338-41.
10. 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.
11. Omeprazole and risk of hypomagnesaemia. Prescriber Update. 2010;31:13-14. Consultat 10 maig 2011. Disponible a www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202010.pdf
12. Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques. Rev Prescrire. 2010; 30(323):672.
13. FDA. Consultat 10 maig 2011. Disponible a www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm
14. Consultat 10 maig 2011. Disponible a www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/index.htm
15. Consultat 10 maig 2011. Disponible a www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekbijwerking.asp
16. Inhibidores de la bomba de protones e hipomagnesemia. Bol Farmacovigilancia País Vasco. 2011, núm. 30.
17. Inhibidors de la bomba de protons i possible risc de fractura. Butll Groc. 2009;22:1-2.
18. Moreira GA, Weber T. Could magnesium depletion play a role on fracture risk in PPI users? Arch Intern Med. 2010;170:1776.

Interacció entre àcid valproic i carbapenems: risc de convulsions

Els carbapenems són un grup d'antibiòtics betalactàmics amb activitat antibacteriana d'ampli espectre d'ús hospitalari. Estan indicats per al tractament de les pneumònies nosocomials, les infeccions intraabdominals complicades i les infeccions complicades del tracte urinari, quan són causades per bacteris susceptibles. L'àcid valproic és un anticomicial utilitzat per al tractament de l'epilèpsia parcial, generalitzada i formes mixtes, i els episodis de mania associats al trastorn bipolar.[1] La utilització simultània de carbapenems i d'àcid valproic és una situació relativament freqüent a l'àmbit hospitalari, en pacients amb malalties neurològiques que presenten infeccions greus que no responen a d'altres antibiòtics.

La interacció farmacològica entre els carbapenems i l'àcid valproic es coneixia des de fa temps a partir de casos publicats i d'alguns estudis que han descrit una disminució clínicament significativa dels nivells plasmàtics d'àcid valproic que provocava una recaiguda de les convulsions en alguns pacients.[2] S'ha descrit sobretot amb meropenem, però també amb imipenem, ertapenem, panipenem, i doripenem.[3]

El mecanisme de la interacció no està completament aclarit, però s'ha proposat una complexa combinació de diversos mecanismes a diferents nivells.[4] Al budell, els carbapenems disminuirien l'absorció de l'àcid valproic per inhibició del seu transportador intestinal, i també per defecte de la betaglucuronidasa proporcionada pels bacteris entèrics, amb disminució de l'àcid valproic procedent de la hidròlisi del conjugat valproic-glucurònid en la circulació enterohepàtica. Al fetge, es postulen tres mecanismes d'interacció, en primer lloc una disminució del cofactor de la UDP-glucuronosiltranferasa, que inhibiria la glucuronidació de l'àcid valproic; en segon lloc l'activació directa de la UDP-glucuronosiltranferasa; i en tercer lloc per inhibició hepàtica de la betaglucuronidasa. A més, tant la distribució en plasma com l'excreció renal d'àcid valproic es poden veure alterades pels carbapenems.

Una recent revisió a Europa de les dades disponibles sobre aquesta interacció ha posat de manifest que la disminució dels nivells d'àcid valproic es produeix quan s'administra conjuntament amb qualsevol dels carbapenems, fet pel qual es considera aquesta interacció com un efecte de classe. Es produeix una marcada disminució, des del 60 fins al 100%, dels nivells plasmàtics d'àcid valproic en les primeres 24-48 hores, i la recuperació dels nivells terapèutics pot trigar fins a tres setmanes. Atesa la magnitud de la reducció dels nivells plasmàtics i la ràpida instauració d'aquesta disminució, no es considera útil el seguiment dels nivells d'àcid valproic o l'ajust de dosi per al maneig adequat d'aquesta interacció.[3,5] Per tant, cal evitar l'ús simultani d'aquests fàrmacs i considerar un tractament antibacterià o anticomicial alternatiu.

A Espanya disposem dels següents carbapenems autoritzats: imipenem-cilastatina (Tienam®, Imipenem/Cilastatina Kabi®), meropenem (Meronem®), ertapenem (Invanz®) i doripenem (Doribax®). Les fitxes tècniques d'aquests medicaments han estat recentment actualitzades[5] per incloure informació i advertències específiques sobre la interacció entre l'àcid valproic i els carbapenems.

Al Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'han rebut 28 notificacions de sospita d'interacció d'àcid valproic amb carbapenenems: 20 amb meropenem, 5 amb imipenem i 3 amb ertapenem.

Bibliografia

1. Depakine Crono. Fitxa tècnica. https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60351&formato=pdf&formulario=FICHAS
2. 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.
3. Carbapenems: concomitant use with valproic acid not recommended. Drug Safety Update. 2010;3(10):4-5.
4. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. Ann Pharmacother. 2009;43:2082-7.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ácido valproico: interacción con carbapenems. Informe mensual, gener 2010. Consultat 11 febrer 2011. Disponible a www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/inforMensual-ene10.pdf

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:
http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm

Bisfosfonats i risc de fractures atípiques de fèmur

El passat mes d'abril l'AEMPS va informar els professionals sanitaris sobre la revisió del CHMP de l'EMA del risc de fractures atípiques de fèmur associades a l'ús de bisfosfonats. Els principis actius inclosos en el grup dels bisfosfonats comercialitzats a Espanya són alendronat, clodronat, etidronat, ibandronat, pamidronat, risedronat, tiludronat i zoledronat.

Les conclusions d'aquesta revisió han estat les següents:

- Les fractures atípiques de fèmur són un efecte de classe dels bisfosfonats.
- La freqüència d'aquestes fractures en pacients que prenen bisfosfonats, sobretot per a l'osteoporosi, és molt baixa. Les fractures atípiques poden presentar-se sense un traumatisme previ o que aquest hagi estat mínim, i poden aparèixer setmanes o mesos abans de la factura completa del fèmur. El mecanisme no és ben conegut, semblen estar relacionades amb la supressió del recanvi ossi que provoquen aquests fàrmacs.
- Hi ha molt poques dades sobre fractures atípiques en altres localitzacions.
- Malgrat que no s'han establert factors de risc específics, s'ha proposat el tractament prolongat amb bisfosfonats com a principal factor de risc. El tractament concomitant amb glucocorticoides o IBP, la comorbiditat com la diabetis *mellitus* i l'artritis reumatoide i possibles factors genètics, podrien augmentar el risc.
- El CHMP ha conclòs que la relació benefici-risc d'aquests fàrmacs és favorable en les indicacions autoritzades, i s'inclourà aquesta nova informació a les fitxes tècniques i els prospectes.

D'acord amb la revisió, l'AEMPS recomana:

- Examinar les dues extremitats dels pacients, atès que les fractures atípiques de fèmur solen ser bilaterals.
- Davant la sospita de fractura atípica de fèmur, avaluar individualment en el pacient la necessitat de suspendre el tractament.
- Informar els pacients que es posin en contacte amb el seu metge en cas que aparegui dolor a la cuixa, al maluc o a la zona inguinal.
- No s'ha establert la durada òptima del tractament de l'osteoporosi amb els bisfosfonats; es recomana avaluar periòdicament la necessitat de continuar el tractament en cada pacient, sobretot després dels 5 anys de tractament.

Trobareu més informació a:
www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2011/04-2011_NI_MUH.pdf

XI Jornades de Farmacovigilància

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància celebrarà a **Bilbao** els dies **29 i 30 de setembre de 2011** les **XI Jornades de Farmacovigilància**, organitzades per la Unitat de Farmacovigilància del País Basc, el Departament de Sanitat i Consum del Govern Basc, i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Les Jornades estan dirigides a tots els professionals sanitaris interessats en la farmacovigilància, les reaccions adverses als medicaments i la seguretat dels pacients amb l'ús dels medicaments. Us animem a assistir-hi i a participar-hi activament.

Trobareu més informació a http://www.farmacovigilancia2011.com

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Joaquim Esperalba.

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

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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

http://medicaments.gencat.cat