



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

0748/CNFV/DFV/DNFD

04 julio de 2014



Ministerio de Salud
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Para los Profesionales de la Salud

De: MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBPs): COMUNICACIÓN DE SEGURIDAD

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV), DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS (DNFD) DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSA), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

1. LOS NIVELES BAJOS DE MAGNESIO PUEDEN ESTAR ASOCIADOS CON EL USO A LARGO PLAZO DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBPs).

Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) (1): Informó que los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBPs) pueden causar bajos niveles de magnesio sérico (hipomagnisemia) si se toma por períodos prolongados de tiempo (en la mayoría de los casos, más de un año). En aproximadamente una cuarta parte de los casos examinados, los suplementos de magnesio por sí solos no mejoran los niveles bajos de magnesio en suero y el IBP tuvo que ser interrumpido.

En 2009, aproximadamente a 21 millones de pacientes se les dispensaron en farmacias de los EE.UU. recetas médicas de IBPs. Los pacientes que toman IBPs recetados, por lo general permanecen en terapia durante un promedio de 180 días (6 meses). Los IBPs con receta médica incluyeron: esomeprazol, dexlansoprazol, omeprazol, omeprazol y bicarbonato de sodio, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y un producto que combina de esomeprazol y naproxeno. IBPs sin receta médica incluyeron: omeprazol OTC, omeprazol y bicarbonato de sodio OTC y lansoprazol OTC. En contraste con los IBPs de venta con receta, los IBPs de venta libre se comercializan a dosis bajas y sólo se destinan para 14 días de tratamiento hasta 3 veces al año.

Los niveles bajos de magnesio en suero pueden dar lugar a efectos adversos graves, incluyendo espasmos musculares, latidos cardíacos irregulares (arritmias) y convulsiones, sin embargo, los pacientes no siempre tienen estos síntomas. El tratamiento de la hipomagnisemia generalmente requiere suplementos de magnesio. El tratamiento en pacientes que toman IBPs y que tienen hipomagnisemia también pueden requerir detener el IBP. Los profesionales sanitarios deberían considerar la obtención de los niveles de magnesio en suero antes de la iniciación de la prescripción de tratamiento con IBP en pacientes que se espera estén bajo este tratamiento durante largos períodos de tiempo, así como los pacientes que toman IBPs y además tienen tratamiento con medicamentos como la digoxina, diuréticos o medicamentos que pueden causar hipomagnisemia. Para los pacientes que toman digoxina, esto es especialmente importante, ya que niveles bajos de magnesio puede aumentar la probabilidad de efectos secundarios graves. Los profesionales sanitarios deberían considerar la medición de los niveles de magnesio periódicamente en estos pacientes.

Resumen de datos: La FDA revisó los informes del Sistema de Información sobre Eventos Adversos (AERS), la literatura médica, y los informes periódicos actualizados de seguridad para casos de hipomagnisemia en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con IBP. La revisión de la FDA se centró en 38 casos en AERS y 23 casos reportados en la literatura (que incluyen al menos 8 casos de los casos identificados en AERS).

La serie de casos de AERS excluyeron pacientes que estaban en tratamiento con diuréticos. Los casos de la literatura incluyeron a pacientes en tratamiento con diuréticos, cuando: el cambio en el diurético no se asoció con una mejoría en el nivel de magnesio en suero y cuando el aumento del nivel de magnesio sérico se produjo con la interrupción documentada del BPI. La revisión de la FDA sugiere una asociación entre los eventos adversos graves relacionados con hipomagnisemia y el uso prolongado IBP. Sin embargo, debido a la hipomagnisemia es poco reconocida y poco reportada, los datos disponibles son insuficientes para cuantificar una tasa de incidencia de hipomagnisemia en pacientes con tratamiento con IBPs.

La hipomagnisemia se ha reportado en pacientes adultos que toman IBPs durante al menos tres meses, pero la mayoría de los casos se produjo después de un año de tratamiento. Aproximadamente una cuarta parte de estos casos requieren la interrupción del tratamiento con IBPs, además de la administración de suplementos de magnesio. Hay algunos casos citados tanto de retirada positiva, así como la re-exposición positiva (es decir, la resolución de la hipomagnisemia con el cese del IBP e hipomagnisemia recurrente con la reanudación del IBP). Después de interrumpir el IBP, el tiempo medio requerido para normalizar las concentraciones de magnesio fue de una semana. Después de reiniciar el IBP, el tiempo medio para desarrollar hipomagnisemia fue de dos semanas. En la mayoría de los casos los pacientes no continuaron con los IBPs tras la remisión de la hipomagnisemia. Ejemplos de retirada positiva en dos pacientes: una mujer de 63 años de edad y un hombre de 67 años de edad que fueron tratados con IBPs durante 6 y 11 años, respectivamente. Ambos pacientes presentaron convulsiones e hipomagnisemia. Aunque hipomagnisemia de ambos pacientes fue parcialmente resuelta con el reemplazo intravenoso, en ambos casos la interrupción del tratamiento con IBPs fue necesaria para detener los síntomas en curso y para detener la pérdida de magnesio.

Los eventos adversos clínicamente graves fueron consistentes con signos comúnmente reportados y síntomas de hipomagnisemia, que son similares a los signos y síntomas reportados con hipocalcemia. Los graves acontecimientos incluyeron espasmos musculares, convulsiones, temblores, espasmos carpo-pedal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y el intervalo QT anormal. La hipomagnisemia también produce la secreción de la hormona paratiroidea que puede conducir a hipocalcemia. En los casos en que se dispone de datos completos de laboratorio clínico, la mayoría de los pacientes presentaron hipocalcemia concomitante y los niveles normales de la hormona paratiroidea. Por lo tanto, estos resultados confirman la hipomagnisemia. El mecanismo responsable de la hipomagnisemia asociada con el uso de IBPs a largo plazo es desconocida; Sin embargo, el uso a largo plazo de los IBPs puede estar asociado con cambios en la absorción intestinal de magnesio.

Información para el paciente:

- Busque atención médica de inmediato si usted (o su hijo) experimenta un ritmo o velocidad anormal del corazón o síntomas como palpitaciones rápidas, palpitaciones, espasmos musculares, temblores o convulsiones mientras esté tomando un medicamento IBP. En los niños, los ritmos cardíacos anormales pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento.
- Informe a su profesional de la salud si alguna vez le han dicho que tiene bajos niveles de magnesio en la sangre, o si se toma medicamento como digoxina, diuréticos u otros fármacos que pueden causar hipomagnisemia.

Información para los profesionales de la salud:

- Considerar la obtención de los niveles de magnesio en suero antes de iniciar el tratamiento con IBPs en un paciente y el control de los niveles de magnesio de forma periódica a los pacientes que se espera estén en tratamiento prolongado o que toman IBPs con medicamentos como digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnisemia (por ejemplo, diuréticos).
- La hipomagnisemia se produce con los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torasemida y ácido etacrínico) y diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, indapamida y metolazona). Estos agentes pueden causar hipomagnisemia cuando se utiliza como agente único o en combinación con otros antihipertensivos (por ejemplo, beta-bloqueadores, bloqueadores de los receptores de angiotensina y / o inhibidores de la ECA).
- aconsejar a los pacientes a buscar atención inmediata por parte de un profesional de la salud si experimentan arritmias, espasmos musculares, temblores o convulsiones mientras toma IBPs. Estos pueden ser signos de hipomagnisemia.
- Considere los IBPs como una posible causa de la hipomagnisemia, sobre todo en pacientes que tienen síntomas clínicos.
- Los pacientes que desarrollan hipomagnisemia pueden requerir la interrupción del IBP, además de la sustitución de magnesio.
- Tenga en cuenta que los consumidores ya sea por cuenta propia, o en base a la recomendación de un profesional de la salud, pueden tomar los IBPs sin receta por períodos de tiempo que exceden las instrucciones en la etiqueta de venta libre. Esto se considera un uso fuera de etiqueta (no aprobado).

2. DIARREA ASOCIADA CON CLOSTRIDIUM DIFFICILE PUEDE ESTAR RELACIONADA CON INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Food and Drug Administration de los EE.UU. (FDA) (2): informó que el uso de medicamentos contra la acidez estomacal conocidos como inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden estar relacionados con un riesgo mayor de Diarrea Asociada con *Clostridium difficile* (DACD). Se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico de DACD en pacientes que están tomando IBPs y tienen una diarrea que no mejora.

El *Clostridium difficile* es una bacteria que puede causar una diarrea que no mejora y los síntomas incluyen heces o deposiciones aguadas, dolor abdominal y fiebre, que se pueden convertir en afecciones intestinales más graves. La enfermedad también se puede contagiar en el hospital. Los factores que pueden predisponer a una persona a desarrollar DACD incluyen edad avanzada, ciertas afecciones médicas crónicas y tomar antibióticos de amplio espectro. El tratamiento para DACD incluye la restitución de líquidos y electrolitos y el uso de antibióticos especiales.

La FDA también está examinando el riesgo de DACD en usuarios de bloqueadores de los receptores H2 de la histamina. Los bloqueadores de receptores H2 se usan para tratar afecciones como la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), úlceras estomacales y del intestino delgado y acidez gástrica.

Resumen de los datos: La FDA ha examinado informes del sistema de reporte de eventos adversos (AERS por sus siglas en inglés) de la FDA y la bibliografía médica sobre casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) en pacientes que están recibiendo tratamiento con IBPs. Muchos de los informes de eventos adversos están asociados con pacientes mayores, con afecciones médicas crónicas, concomitantes o ambos, o que estaban tomando antibióticos de amplio espectro que podrían haberlos predispuesto a desarrollar DACD. Aunque estos factores podrían haber aumentado el riesgo de DACD, no se puede descartar definitivamente la función de IBPs en estos informes. Los pacientes que tienen uno o más de estos factores de riesgo pueden tener secuelas graves de la DACD con uso concomitante de IBPs.

La FDA también examinó un total de 28 estudios observacionales descritos en 26 publicaciones. Veintitrés de los estudios indicaron un riesgo mayor de infección o enfermedad debido a *Clostridium difficile*, incluida la DACD, asociado con la exposición a un IBP en comparación con la no exposición a un IBP. Aunque la correlación varió mucho de un estudio a otro, la mayoría de los estudios concluyeron que el riesgo de infección o enfermedad debida a *Clostridium difficile*, incluyendo DACD, variaba de 1.4 a 2.75 veces mayor entre pacientes con exposición a un IBP en comparación con aquellos sin exposición a un IBP. En los cinco estudios que proporcionaron información sobre resultados clínicos, se reportaron colectomías y muertes poco comunes en algunos pacientes, aunque no está claro si dichos sucesos y secuelas fueron resultado directo de la exposición a un IBP.

Los estudios publicados varían en su capacidad de evaluar la asociación entre la infección con *Clostridium difficile* o DACD y uso previo de un IBP. Había datos limitados sobre la relación entre el riesgo de infección con *Clostridium difficile* o DACD y la dosis y duración de uso de un IBP. En estos estudios también había poca información sobre el uso de IBPs de venta libre en contextos comunitarios. Sin embargo, el peso de las pruebas indican que existe una conexión real entre el uso de IBPs y la infección y enfermedad con *Clostridium difficile*, incluyendo DACD.

Información para pacientes

- Busque atención inmediata si usa IBPs y tiene una diarrea que no mejora. Esto puede ser indicio de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD).

Información para profesionales de la salud

- Se debe considerar un diagnóstico de DACD en pacientes que están tomando IBPs y tienen una diarrea que no mejora.
- Recomiende a sus pacientes que obtengan atención inmediata de un profesional de la salud si tienen heces o deposiciones aguadas que no paran, dolor abdominal y fiebre mientras toman IBPs.
- Los pacientes deben usar la menor dosis y una menor duración del tratamiento con el IBPs de acuerdo a la afección por la cual estén siendo tratados.

3. INTERACCIÓN ENTRE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP) Y METOTREXATE

Health Canadá (3). Canadá. Se informó que el etiquetado de los IBPs y de Metotrexato está siendo actualizado para incluir información sobre una posible interacción entre estos productos. La nueva información estará en "Advertencias y Precauciones". El uso de altas dosis de Metotrexato y de los IBPs, al mismo tiempo por los pacientes pueden aumentar el cantidad de Metotrexato en la sangre que lleva a efectos secundarios. Los posibles riesgos para la salud incluyen insuficiencia renal, bajo recuento de células rojas sanguíneas, inflamación del tracto digestivo, latidos irregulares del corazón, dolor muscular, infecciones y diarrea.

Mientras que una relación concreta entre el uso de IBPs y un aumento de Metotrexato no se ha confirmado, han habido una serie de estudios que sugieren una posible interacción entre los IBPs y Metotrexato. El potencial de aumento del riesgo de efectos secundarios del Metotrexato es muy probable, por lo que Health Canadá informó este cambio en el etiquetado. Health Canadá seguirá evaluar la evidencia científica a medida que esta emerja y tomará las medidas apropiadas según sea necesario.

Se recomienda a los pacientes que no deben dejar de tomar su medicación sin consultar con su médico. Los pacientes que utilizan IBPs y Metotrexato deben consultar con su médico si tienen alguna preocupación o interrogante acerca de su salud o sobre estos productos.

Se recordó a los profesionales de la salud que los IBPs, en general, deben ser prescritos en dosis baja y por tratamiento de corta duración y apropiados a las condiciones de cada paciente tratado. Como se indica en la etiquetas de los medicamentos, un temporal retirada del IBP puede ser considerada por el médico en algunos pacientes que reciben tratamientos con altas dosis de Metotrexato.

4. NOTAS INFORMATIVAS ANTERIORES (4).

- Posible aumento del riesgo de fracturas de la cadera, muñeca y columna vertebral con el uso de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs). Esta nueva información se basa en la revisión de la FDA de varios estudios epidemiológicos que reportaron un aumento del riesgo de fracturas de la cadera, muñeca y columna vertebral con el uso de IBPs. Algunos estudios encontraron que los que corren mayor riesgo de estas fracturas recibieron altas dosis de IBPs o los que lo utilizaron por un año o más. La mayoría de los estudios evaluaron individuos de 50 años de edad o más y el aumento del riesgo de fracturas se observó principalmente en este grupo de edad.
- Posible interacción de Clopidogrel con los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs). Recientemente se han publicado diversos estudios en los que se pone de manifiesto que los IBPs podrían reducir la actividad antiagregante del Clopidogrel y que esta interacción conlleva un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico, en particular de reinfarto o recurrencia de un síndrome coronario agudo. Aunque este incremento del riesgo sería moderado en términos relativos (en torno a un 27%), podría tener gran relevancia para la salud pública dada la alta prevalencia del síndrome coronario agudo y el amplio uso del Clopidogrel. Sin descartar la existencia de otros mecanismos, parece que la interacción podría explicarse por la reducción de la transformación de Clopidogrel en su metabolito activo mediante la inhibición de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. Con la información actualmente disponible, los datos parecen más fuertes para Omeprazol que para otros IBPs, no obstante no se puede descartar este posible efecto para otros IBPs diferentes a Omeprazol o para otros medicamentos inhibidores del CYP2C19. Es posible, además, que haya otros mecanismos implicados en la reducción de la eficacia de Clopidogrel en presencia de IBPs.

5. Panamá (5): Actualmente el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido, a la fecha, las siguientes notificaciones de sospechas de reacciones adversas en la que se vincule a los IBPs

Tipo de IBP	Año	RAMs	Resultado del Algoritmo
Omeprazol	2013	Rash cutáneo, Palpitaciones, Temblor fino en manos, Dificultad respiratoria	Probable Probable Probable Probable
	2013	Epigastralgia, Exacerbación del ERGE	Posible, Condicional

	2007	Visión borrosa	Posible
	2007	Diarrea	Posible
Lansoprazol	2013	Ampollas en manos y brazos Manchas oscuras en pile y manos	Condiciona Condiciona
Pantoprazol	2012	Dolor abdominal	Condiciona
		Estreñimiento	Condiciona
		Hiperglicemia	Condiciona
		Plaquetopenia	Condiciona
	2012	Muerte	Improbable
	2008	Asfixia	Condiciona

Recomendaciones para los pacientes:

- No deje de tomar sus medicamentos IBPs recetados sin consultar con su profesional de la salud.
- Si tiene alguna pregunta o inquietud sobre sus medicamentos IBP consulte con su profesional de la salud.
- Asegúrese que su médico sepa si usted ha estado tomando un medicamento IBP durante un largo periodo de tiempo.
- Es posible que su médico requiera un análisis de laboratorio para determinar si tiene DACD o bien para comprobar su nivel de magnesio en suero (prueba en sangre) mientras esté tomando su medicamento IBP recetado.

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- Reporte efectos adversos con IBPs al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Los profesionales sanitarios deben comunicar el riesgo de hipomagnisemia o de DACD a los pacientes si ellos están recomendando el uso prolongado de un IBP OTC.

El CNFV los exhorta a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512/9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Referencias Bibliográficas.

- 1) FDA. 2011. Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>
- 2) FDA. 2012. Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos: La diarrea asociada con Clostridium difficile puede estar relacionada con los medicamentos contra la acidez estomacal denominados inhibidores de la bomba de protones (PPIs por sus siglas en inglés). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm292419.htm>
- 3) Health Canada. 2012. Proton Pump Inhibitors and Methotrexate. Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada. www.hc-sc.gc.ca
- 4) MINSA, FYD, CNFV. Nota Informativa de Junio de 2010 y Nota Informativa de Junio de 2009. http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados?title=&field_decece_date_value%5Bvalue%5D%5Byear%5D=&=Buscar
- 5) CNFV. Expedientes de Sospechas de Reacciones Adversas.

Agradecemos haga extensiva esta Nota Informativa a los Profesionales de la Salud.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IC

ÚLTIMA LÍNEA