nº 37 año 2011

Alerta de farmacovigilancia

► En este número:

P 1/I: Hipomagnesemia Asociada al Tratamiento Con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

Con este número reanudamos la edición del Boletín: Alerta de Farmacovigilancia, en formato electrónico para minimizar los problemas económicos y ecológicos que plantea la edición en papel.

No obstante, durante este tiempo la actividad del Centro Andaluz de Farmacovigilancia ha continuado e incrementado de forma importante, tanto en el número de notificaciones recibidas como en la generación de señales de seguridad de medicamentos.

Desde finales de 2009 se dispone de la posibilidad de notificación online a través de la página web www.cafv.es, ello ha supuesto que el 33'2% de las notificaciones se hayan recibido a través de la página web en el año 2010 (otros datos de interés están disponibles en la web del centro). Estamos trabajando para que el acceso de todos los profesionales sanitarios se facilite y puedan notificar por esta vía.

Como novedad hemos de destacar la posibilidad de notificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los pacientes, familiares o cuidadores a través de la página web del centro www.cafv.es.

Esperamos seguir contando con vuestra colaboración para poder seguir desarrollando nuestra actividad y alcanzar nuestro objetivo que no es otro que el mejorar el uso seguro de los medicamentos y en definitiva el prevenir la exposición de los pacientes a posibles riesgos. Muchas gracias.

► Hipomagnesemia asociada al tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

A patir de 2006 comienzan a publicarse casos aislados de hipomagnesemia asociados al tratamiento con Omeprazol y otros Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP). En 2008 aparecieron informes de casos de hipomagnesemia asociados a IBP notificados como efectos adversos en los Centros de Farmacovigilancia de distintos países, una nueva asociación no descrita anteriormente para este grupo de medicamentos. En su mayoría los casos estaban asociados a tratamientos a largo plazo con omeprazol a dosis de 20-40 mg por día, aunque también se ha descrito con otros IBP, se sugiere que podría tratarse de un efecto de grupo.
El magnesio (Mg) tiene una influencia importante en la homeostasis del calcio a través de la disminución de la secreción de la hormona paratiroides (PTH) y de la sensibilidad de ésta sobre el tejido óseo y renal, dando lugar a hipocalcemia e hipopotasemia.

A propósito de un caso notificado...

En septiembre de 2008 se recibió en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) una notificación de hipomagnesemia grave en un paciente en largo tratamiento con Omeprazol 20 mg/día por ulcus bulbar. Fue la primera notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) de esta sospecha de reacción adversa asociada al grupo farmacológico de los IBP, en concreto Omeprazol y hasta entonces desconocida.

El paciente ingresó en el hospital con un cuadro de tetania, poco tiempo después desarrolló una crisis convulsiva y episodio de taquicardia ventricular en relación con hipocalcemia severa secundaria a hipomagnesemia. Había acudido un mes antes al hospital por presentar parestesias en manos y MMII acompañado de pérdida de fuerza muscular, sin otra clínica neurológica acompañante. Durante los 2 últimos días tuvo episodios de diarrea líquida, sin productos patológicos ni dolor abdominal, vómitos o fiebre.

Ingresó con una cifra de Magnesio en sangre de 0,2 mg/dl [VN: 1,7-2,55 mg/dl], Calcio 7,3 mg/dl [VN: 8,4-10,4 mg/dl] y Potasio 3.2 mEq/l [VN: 3,5-5,0mEq/l]. Se le administró gluconato cálcico intravenoso (i.v.), y se continuó con calcio vía oral (v.o.) y Vit.D. Al persistir la hipocalcemia se inició tratamiento con Mg i.v, pero al pasar a la v.o., volvió a presentar hipomagnesemia severa. La alteración metabólica que presentó fue atribuída a un defecto de absorción a nivel intestinal, ya que los resultados de creatinina y aclaramiento de Mg en orina resultaron normales. Se sospechó que podría ser secundario al tratamiento con IBP, se suspendió Omeprazol con normalización de las cifras de Mg en sangre. El diagnóstico clínico al alta fue de hipomagnesemia severa secundaria a déficit de absorción por IBP, crisis convulsiva y taquicardia ventricular secundaria a hipocalcemia severa por hipomagnesemia.

Datos de seguridad de los IBP . Datos de casos publicados y de notificación espontánea de reacciones adversas al SEFV-H

En 2008 se realizó una revisión de los datos disponibles de seguridad, así como de los casos publicados de los distintos IBP en relación a esta nueva asociación de hipomagnesemia, dichos datos se han ido actualizando hasta Septiembre de 2011.

En 2008 la Ficha Técnica (FT) de los distintos IBP, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol y Pantoprazol no incluía como posible efecto adverso durante el tratamiento la hipomagnesemia.

Un ensayo clínico multicéntrico de 12 meses de duración con Esomeprazol publicado en 2007, incluyó 21 pacientes para el control del ácido gástrico, 4 pacientes presentaron reacciones adversas graves entre las que se encontró una hipomagnesemia que requirió ingreso hospitalario y tratamiento con Mg i.v.

En la Base de datos sobre reacciones adversas del Reino Unido (MHRA), hasta Agosto de 2008 se habían notificado 14 casos de hipomagnesemia asociadas a Omeprazol y 1 asociado a Rabeprazol. En el Centro de Farmacovigilancia Holandés (LAREB) existían 2 casos de hipomagnesemia notificados en 2008 asociados a Omeprazol y 1 caso a Esomeprazol..

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontáneea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es
Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

JUNTA DE ANDALUCIA CONSEJERÍA DE SALUD

Sistema Español de Farmacovigilancia

La Agencia de medicamentos de Reino Unido en 2009, la de Nueva Zelanda en 2010 y la FDA en marzo de 2011 hacen pública la sospecha de hipomagnesemia asociada al tratamiento con IBP, basándose en los datos sobre notificación de reacciones adversas y de los casos publicados en la literatura hasta las fechas indicadas.

En La base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas) del SEFV-H, en 2008 sólo existía una notificación, el caso descrito anteriormente. Actualmente a fecha 01/09/2011 se recogen 12 casos: 10 asociados a Omeprazol y 2 a Pantoprazol (Tabla1).

Tabla1: Características clínicas de los casos notificados al SEFV

Año	Edad/ Sexo	RAM	Fármaco Sospechoso	Periodo de Latencia	Calcio	Magnesio	Características Clínicas
2008	54/H	Hipocalcemia Hipomagnesemia Crisis convulsiva Taquic.Ventricular	OMEPRAZOL	10 años	7,3 mg/dl	1,8 mg/dl	-Descartan otra causa -Tto Magnesio (IV) -E. Retirada +
2009	70/H	Hipocalcemia Hipomagnesemia Taquic.supraventric Tetania	OMEPRAZOL	7 años	7,4 mg/dl	0,5 mg/dl	-Giardiasis -Varios ingresos -Descartan otra causa - E. Reti rada+
2010	52/H	Hipocalcemia Hipomagnesemia I.R.A	OMEPRAZOL Capreomicina	5 meses	6,8 mg/dl	1,0 mg/dl	-Deplección de volumen -I.Renal
2011	67/H	Hipocalcemia Parestesias Debilidad Hipomagnesemia	OMEPRAZOL	4 años	1,55 Mmol/l	0,14 mg/dl	Reexposición + Ingreso anterior E. Retirada +
2011	54/H	Hipomagnesemia	OMEPRAZOL	10 años	9,48 mg/dl	0,12 mg/dl	Alcoholismo Varios ingresos E. Retirada +
2011	55/H	Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipocaliemia Hipoparatiroidismo Diarrea ↑QT	OMEPRAZOL	2 años	6 mg/dl	0,2 Mmol/l	Reexposición + Varios ingresos E. Retirada +
2011	76/H	Hipomagnesemia Hipocalcemia Parestesias	OMEPRAZOL	11 años			Parestesias 2008 E. Retirada +
2011	71/H	Hipomagnesemia Hipocalcemia	PANTOPRAZOL	4 años	6.8 mg/dl	0,8mg/dl	E. Retirada +
2011	83/H	Hipomagnesemia	OMEPRAZOL	3 años	6,38 mg/dl	0,118mg/dl	E. Retirada +
2011	83/M	Hipocalcemia Parestesias Debilidad Hipomagnesemia Temblor	PANTOPRAZOL Ivabradina	2 meses	0,76 mg/dl	0,35mg/dl	E. Retirada +
2011	55/M	Tetania Hipomagnesemia Hipocalcemia Parestesia oral Hipocaliemia	OMEPRAZOL Casia Angustifolia Sumatriptan	2 años	7,5 mg/dl	0,86 mg/dl	E. Retirada +
2011	83 /H	Hipomagnesemia	OMEPRAZOL	3 años	6,3 mg/dl	0,11 mg/dl	E. Retirada +

(E. Retirada + : Se recupera al retirar el fármaco)
(Reexposición + : vuelve a presentar la reacción al reanudar el tratamiento)

Desde la publicación de dos casos de hipomagnesemia en pacientes en tratamiento con Omeprazol en 2006 por Epstein M. (1), los informes de casos publicados sobre esta posible asociación han aumentado considerablemente. Probablemente estos primeros casos publicados representan la punta de iceberg de los pacientes con hipomagnesemia durante el tratamiento con IBP.

En 2011 la cita de Cundy T (15) presenta un resumen con los casos publicados de Hipomagnesemia asociada a los distintos IBP, en total 28 casos en 11 publicaciones revisadas desde 2006 hasta julio de 2010. Las características clínicas de los casos publicados son superponibles entre sí y semejantes a los casos recogidos en FEDRA. La mayoría están asociados a Omeprazol pero también se describen para otros IBP (Tabla 2).

Tabla 2: Casos publicados : Hipomagnesemia /IBP

Año	Autor/ Cita bibliog	Nº casos	IBP
2006	Epstein M et a /l **(1)**	2	Omeprazol *
2007	Metz DC. et al / **(6)**	2	Esomeprazol, Pantoprazol
2008	Shabajee N. et al / (**5**)	2	Omeprazol
2008	Cundy T. et al / **(4)**	2	Omeprazol
2008	Franc¸ois M. et al / **(3)**	2	Omeprazol *
2009	Broeren MA. et al / **(9)**	1	Omeprazol *
2009	Dornebal J. et al / **(10)**	3	Esomeprazol (2) Omeprazol
2009	Kuipers MT. et al/ (**11**)	1	Esomeprazol
2010	Hoorn EJ / **(12)**	4	Esomeprazol (2) Pantoprazol Omeprazol *
2010	Regolisti G. et al / (**13**)	1	Lansoprazol
2010	Mackay JD. et al / (**15**)	10	Omeprazol *(9) Esomeprazol
2011	GatoDíez A et al./ **(16)**	1	Omeprazol
2011	Fernández-Fernández FJ, et al./ **(17)**	1	Omeprazol
2011	Gutierrez Macías, et al/ **(18)**	2	Omeprazol

(*) Reexposición positiva al fármaco

Realizamos un análisis en FEDRA,con los datos disponibles hasta 01/09/2011 de notificaciones espontáneas para comprobar la posible existencia de una desproporción de casos notificados de hipomagnesemia que pudieran estar asociados al grupo de los IBP:

La probabilidad de notificación espontánea de hipomagnesemia asociada a IBP (Omeprazol, Lansoprazol , Pantoprazol, Esomeprazol y Rabeprazol) es mayor que para el resto de fármacos de la base de datos FEDRA: ROR= 4,62 [IC 95% (2,43 -8,81)).

Resumen de las características comunes en los casos con hipomagnesemia asociada a IBP:

- Clínica previa de hipocalcemia durante semanas o meses previos al ingreso.
- Larga exposición a IBP.
- Ingreso por hipomagnesia grave con hipocalcemia severa.
- Síntomas más frecuentes: fatiga, inestabilidad, parestesias, tetania, convulsiones, ataxia, delirio, arritmias ventriculares. Algunos presentaron antes de ingresar diarrea y otros síntomas intestinales.
- Función renal de magnesio normal, lo que implica deterioro en la red de absorción intestinal, se descartan otras causas de hipomagnesemia.
- Respuesta favorable a corrección con Magnesio i.v.
- Las concentraciones plasmáticas de magnesio se normalizan tras ser retirado el tratamiento con IBP.
- Algunos casos con reexposición positiva, presentaron de nuevo hipomagnesemia al volver a tomar un IBP.
- Las biopsias de intestino delgado y de colon realizadas a algunos pacientes no mostraron anormalidades histológicas que sospecharan malabsorción intestinal.

Muchos de estos pacientes presentaron signos de hipomagnesemia durante años y tuvieron que ser ingresados en varias ocasiones en el hospital antes de que se sospechara que podía estar relacionado con el tratamiento con IBP. Esto sugiere que los médicos no habían reconocido la asociación, posiblemente esta pueda ser la causa directa de que exista una importante infranotificación. La prevalencia de hipomagnesemia es desconocida y se ha descrito con todos los IBP: Omeprazol Rabeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol.

Hipótesis en los casos publicados:

El mecanismo por el que se produce la hipomagnesemia en los pacientes tratados con IBP es poco claro. La absorción de magnesio en el intestino delgado se produce a través de un transporte activo a través de canales de proteínas de membrana (TRPM6) y por un mecanismo de difusión pasiva a través de uniones celulares estrechas. Se desconoce con exactitud si los IBP afectan al transporte activo o pasivo de magnesio, aunque su uso prolongado podría disminuir la absorción intestinal.

Tres citas bibliográfica relacionan la infección por Giardia Lamblia con el uso de IBP como factor causal, lo que daría lugar a una malabsorción intestinal que sería la causa de la presentación clínica de hipomagnesemia.

Comentarios:

Desde la primera notificación efectuada al CAFV en 2008 y revisando los casos notificados a otras Agencias de medicamentos, así como los casos recogidos en la literatura, se tuvo la sospecha de que nos encontrábamos ante una asociación no conocida hasta ese momento en el SEFV-H : aparición de hipomagnesemia durante el tratamiento a largo plazo con Omeprazol y otros IBP.

Las características clínicas comunes de los casos publicados hasta la fecha, así como la exclusión de otras causas alternativas que pudieran explicar el cuadro metabólico de hipomagnesemia , la mejoría de la sintomatología clínica de los pacientes al tratamiento con Mg i.v. y la recuperación tras la retirada del IBP, dan consistencia a esta sospecha a pesar de la escasa evidencia científica . En 2010 fue incluída la hipomagnesemia como reacción adversa rara o poco frecuente en la información de la Ficha Técnica de Omeprazol, no así de otros IBP. Por los datos que se desprenden de los casos revisados tanto publicados como notificados, estaríamos ante un efecto de grupo, por lo que sería conveniente incluir esta información de seguridad en el resto de medicamentos IBP.

Sería de interés advertir a los profesionales sanitarios para que tuvieran en consideración que la prescripción de IBP puede causar niveles bajos de magnesio en los pacientes si se toman durante periodos prolongados de tiempo. Para los pacientes que toman digoxina, esto es especialmente importante, ya que niveles bajos de magnesio puede aumentar la probabilidad de efectos secundarios graves. Por otro lado, en los pacientes con hipomagnesemia no filiada habría que descartar la exposición a IBP.

BIBLIOGRAFÍA :

1- *Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006 Oct 26;355 (17):1834-6.*

2- *Patel DB, Patel SB. Severe hypomagnesaemia and hypocalcaemia caused by a proton pump inhibitor. 89th Annual Meeting Society : abstr. P3-104, 2 Jun 2007 –USA.*

3 *-M. Francois, N. Lévy-Bohbot, L. Caron, V. Durlach. Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis : A rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism?. Annales d'Endocrinologie 2008.*

4- *Cundy T, Dissanayake A .Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pumpIInhibitors.Clin Endocrinol. 2008 Aug;69(2):338-41.*
5- *Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia.BMJ.2008; Jul10;337- 425.*
6- *Metz DC, Sosteck MB, Ruszniewski P, et al. Effects of Esomeprazole on Acid Output in Patients With Zollinger-Ellison Syndrome or Idiopathic Gastric Acid Hypersecretion. Am J Gatroenterol. 2007 Dec; 102(12):2648-54.*
7- *Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. Curr Opin Gastroenterol. 2008 Mar; 24(2): 230-5.*
8- *Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. Nat Genet. 2002; 31(2):166-70.*
9- *Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. Ann Intern Med 2009;151:755–756.*
10- *Dornebal J, Bijlsma R, Brouer RML. An unrecognized potential side effect of proton pump inhibitors: hypomagnesaemia. Ned Tidjschr Geenesk 2009;153:A711.*
11- *Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. Neth J Med 2009; 67:169–172.*
12- *Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2010; 56:112–116.*
13-*Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, et al. Severe hypomagnesemia during longterm treatment with a proton pump inhibitor. Am J Kidney Dis 2010; 56:168–174.*
14- *Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. QJM 2010; 103:387–395.*
15- *Cundy T.,Mackay. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. J.Current Opinion in Gastroenterology 2011, 27:180–185.*
16- *Gato Díez A, Códoba Soriano JG, Mora Escudero I. Hipomagnesemia grave debida a tratamientoprolongado con omeprazol. Med Clin (Barc).2011; 136:84-5*
17- *Fernández-Fernández FJ, et al. Hipomagnesemia asociada a tratamiento con omeprazol y test genético negativo para mutación en TRPM6.Med Clin (Barc).2011;137(4):188-191*
18- *Gutierrez Macías, et al. Hipomagnesemia grave en relación con omeprazol. Rev Clin Esp. 2011.*

¿Qué se debe notificar?

SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por **MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE** (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	**NUEVAS PRESENTACIONES** que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos **EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS**
Productos homeopáticos	**TODAS** las sospechas de reacciones adversas **GRAVES** de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	**TODAS** las sospechas de reacciones adversas **DESCONOCIDAS** de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en **POBLACIONES ESPECIALES** (niños, ancianos, embarazadas).

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: www.cafv.es

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

Edificio de Laboratorios 1ª planta

Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Juan Carlos Domínguez Camacho, Guadalupe Fernández Martínez, Javier García Alegría, José María Recalde Manrique, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez, Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.