

BINFARMA

UTILIZACIÓN DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES ¿QUÉ ESTÁ OCURRIENDO?

Autora: Inmaculada Sánchez Martínez
Revisores: Ana Aranda García y Juan Carlos Ruiz Ramírez.

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos en España, donde su nivel de utilización es muy superior al de otros países europeos¹ ya que son considerados fármacos seguros y eficaces.

La elevada prevalencia y cronicidad de situaciones como el reflujo gastroesofágico patológico ó la úlcera péptica justificaría su mayor consumo, pero ¿está siempre justificado su empleo?, ¿somos conscientes de que no son fármacos inocuos?

1. Mecanismo de acción: estos fármacos actúan inhibiendo de forma irreversible la enzima ATPasa H⁺/K⁺ (bomba de protones) de la célula parietal gástrica, por lo que impiden la producción de ácido gástrico inducida tanto por acetilcolina, como por gastrina o histamina. Al ser bases débiles se protonizan y quedan atrapados en el medio ácido presente en el canalículo secretor de la célula parietal. (Ver Fig.1)

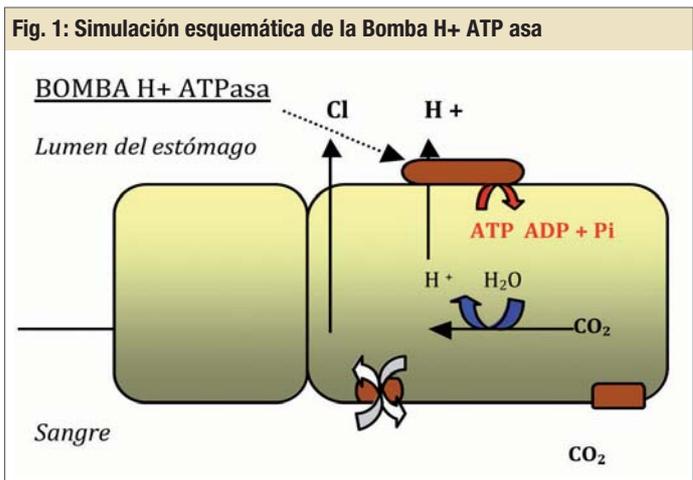
En ese medio pasan a su forma sulfonamida, que es la que unida a la subunidad alfa de la enzima ATPasa, ejerce el bloqueo. Para restablecer la secreción ácida será necesario sintetizar nuevas enzimas, por lo que su acción farmacológica es duradera². Puesto que pueden inactivarse rápidamente en el medio ácido estomacal, las presentaciones orales deberán presentar cubierta entérica, para que su absorción sea completa en duodeno.

Son metabolizados a nivel hepático y se eliminan a través de la orina (80%) y bilis (20%) en forma inactiva.

La acción de estos fármacos es más efectiva si se administran cuando mayor sea el número de bombas de protones integradas en el canalículo de la célula parietal, es decir a primera hora de la mañana (antes del desayuno o junto con la primera comida)².

2. Consumo: Dentro del grupo terapéutico de los fármacos antiulcerosos (A02B: Medicamentos para úlcera péptica y reflujo), los IBP son los que han experimentado un mayor crecimiento en nuestro país en los últimos años, siendo el principio activo Omeprazol el más utilizado³. (Ver Fig.2)

Sin embargo, como se puede observar, el consumo de antagonistas de receptores de histamina (AntiH2), disminuyó tanto en términos absolutos como relativos durante el mismo período¹.



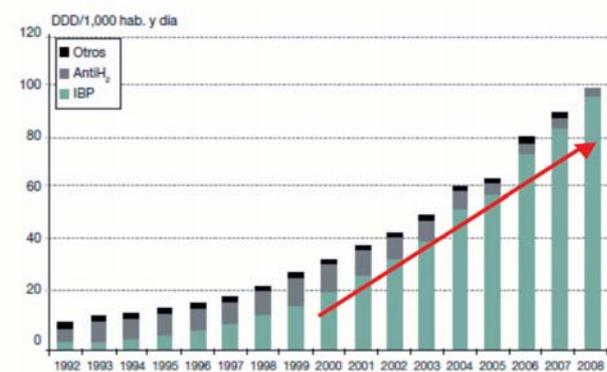
SUMARIO

PAG
1 Utilización de inhibidores de la bomba de protones ¿qué está ocurriendo?

PAG
7 Información Breve:
- Publicación del nuevo RD sobre receta médica y órdenes de dispensación.

PAG
7 Alertas de seguridad

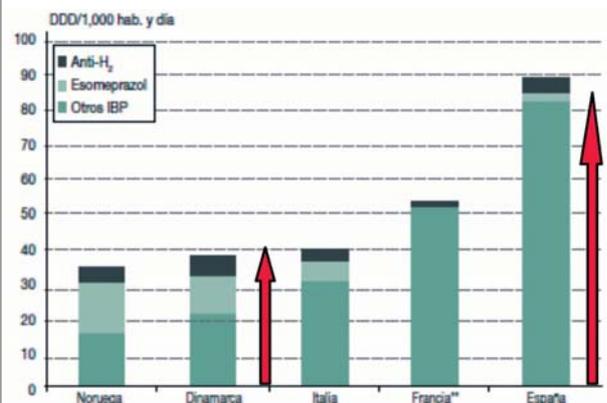
Fig. 2: UTILIZACIÓN DE ANTIULCEROSOS EN ESPAÑA (1992-2008)



Datos expresados en DDD/1000 hab. y día (DHD) (1992-2008), en valores absolutos. Obtenido de: García del Pozo J.¹

Si comparamos esta información con lo que ha ocurrido en otros países las diferencias son notables. Por ejemplo, durante el año 2007 en España se consumieron más del doble de dosis de antiulcerosos que en Italia o Dinamarca.

Fig. 3: UTILIZACIÓN DE ANTIULCEROSOS EN DISTINTOS PAÍSES EN 2007



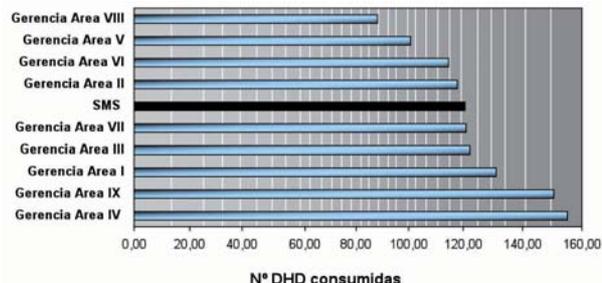
Datos expresados en DDD/1000 hab. y día.*Datos de 2006 (Francia). Obtenido de: García del Pozo J.¹

En nuestra región, también ha aumentado de forma muy importante el empleo de estos fármacos. Durante 2010 y de forma global, el consumo de IBP alcanzó 120,85 DHD y en el caso de omeprazol 81,50 DHD. Sin embargo en el año 2001 se consumían 0,7 DHD del resto de IBP y 2,4 DHD de omeprazol⁴.

El consumo de IBP se ha multiplicado por 34: hace 9 años en la Región de Murcia se utilizaba una dosis diaria definida de omeprazol al día en 2,4 pacientes de cada 1000 habitantes, ahora, en 2010, se emplea en 81,5 de cada 1000.

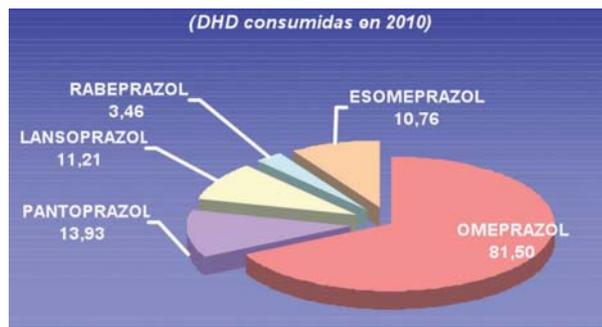
Dentro de nuestra comunidad, hay diferencias si analizamos la información por áreas de salud, algunas de las cuales presentan un consumo aún más elevado:

Fig.4: Consumo de IBP en DHD según Áreas de salud (2010)



En cuanto a los diferentes principios activos, omeprazol continúa siendo el más consumido en la Región de Murcia, seguido de pantoprazol y lansoprazol:

Fig.5: Consumo de IBP por principios activos en Murcia en el año 2010



El consumo de IBP en España comparado con otros países es tan elevado que no podría ser justificado por características poblacionales, entonces ¿qué razones pueden explicar este comportamiento en nuestro entorno? ¿Obedecen a un uso correcto? Son muchas las Comunidades Autónomas que vienen alertando sobre esta situación desde hace algunos años^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}

Puede que tengamos conciencia de que son "protectores gástricos" falsamente seguros y eficaces para múltiples indicaciones gastrointestinales poco precisas o con síntomas ambiguos y que se mantengan más tiempo del necesario.

3. Indicaciones y posologías autorizadas para los IBP¹²:

Actualmente las indicaciones autorizadas en nuestro país son:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (tratamiento inicial y de mantenimiento).
- Tratamiento de la Úlcera gastroduodenal.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Prevención (y tratamiento) de la Úlcera péptica inducida por AINES en pacientes de riesgo.
- Infección por *Helicobacter Pylori*.

Además, durante 2009 se autorizó el empleo de esomeprazol para:

- **Prevención del resangrado tras una endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera péptica.**

La aprobación se fundamentó en los resultados de un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual la pauta de esomeprazol intravenoso (bolo de 80 mg en 30 min, seguido de 71,5 horas de perfusión a 8 mg/h), y después administrado vía oral durante 27 días logró una reducción clínicamente importante de las recaídas hemorrágicas en úlcera péptica¹³.

Todas las indicaciones y posologías recomendadas para cada uno de los fármacos del grupo se pueden resumir de la siguiente forma:

Fig. 6: INDICACIONES Y POSOLOGÍAS RECOMENDADAS PARA LOS IBP

Indicación	OMEPRAZOL	LANSOPRAZOL	PANTOPRAZOL	RABEPRAZOL	ESOMEPRAZOL
Prevención de Úlcera gastroduodenal por AINES en pacientes de riesgo	20 mg/día	30 mg/día	20 mg/día	-	20 mg/día
Tratamiento Úlcera inducida por AINES (4-8 semanas)	20 mg/día	30 mg/día	20 mg/día	-	20 mg/día
Prevención del resangrado tras una endoscopia terapéutica	-	-	-	-	IV: 80 mg (bolo) Después perf IV a 8mg/h x 72h
Continuación de la prevención de resangrado (4 semanas)	-	-	-	-	VO: 40 mg/día
Úlcera duodenal y gástrica (2-4 semanas)	20 mg/día	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	-
Erradicación de H.Pylori (7 días)	20 mg/12h 40-80 mg/día*	30 mg/12h	40 mg/12h	20 mg/12h	20 mg/12h
Tratamiento de ERGE (4-8 semanas)	20-40mg/día**	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	10-40 mg/día**
Mantenimiento de ERGE (6-12 meses)	20 mg/día	15 mg/día	20-40 mg/día	10-20 mg/día	20 mg/día
S. Zollinger-Ellison	20 - 120 mg/día	Iniciar 60 mg/día Ajustar dosis	80 -160 mg/día	60-120 mg/día	80-160 mg/día

Modificado de: Recomendaciones para la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones¹²
 * En función de la pauta erradicadora empleada: 20 mg en caso de triple terapia; 40-80 en caso de terapia dual.
 **En Pediatría sólo tienen indicación para el tratamiento del ERGE omeprazol (a partir de 2 años) y esomeprazol (a partir de un año, con la presentación de 10 mg).

Pero, ¿conocemos cómo usar de forma correcta los IBP en estas indicaciones? Existen situaciones especialmente frecuentes en la clínica en las que se debe evitar un uso indiscriminado, como son:

Profilaxis de la toxicidad gastroduodenal inducida por AINES:

No todos los pacientes en tratamiento con AINE tienen que recibir sistemáticamente protección gástrica con IBP. Estaría recomendada en quienes reciban un AINE durante tiempo prolongado o a dosis elevadas y además tengan algún factor de riesgo adicional.

Los únicos factores de riesgo reconocidos para desarrollar toxicidad gastroduodenal por AINES son:

- Antecedentes de sangrado: úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o perforación.
- Edad avanzada (>65años).
- Terapia concomitante con anticoagulantes orales, corticoides o incluso otro AINE.
- Tratamiento simultaneo con AAS a dosis bajas.
- Historia de comorbilidad grave (hipertensión, diabetes, cardiovasculares, renales o hepáticas).

En pacientes con más de dos de estos factores (alto riesgo) se deberían valorar otras alternativas en lugar de emplear AINES¹⁰.

Por tanto, aquellos pacientes polimedcados pero sin AINE, no requieren IBP y los menores de 65 años sin factores de riesgo tampoco¹² (aunque tomen AINE).

Las reacciones adversas asociadas a AINES son tiempo y dosis dependientes, y el riesgo es diferente según el AINE utilizado¹⁴.

Sería importante valorar también si el empleo de AINES es realmente necesario y si se hace durante el menor tiempo y a la menor dosis posible.

Dispepsia: ¿tiene justificación el uso generalizado de IBP?

La dispepsia se correlaciona escasamente con úlceras u otras complicaciones gastrointestinales y sin embargo entre la población no sanitaria está muy extendido el empleo de IBP en cualquier situación de ardor o malestar gástrico. La prevalencia de estos síntomas en la población general varía entre el 8 y el 54%¹⁵ y la causa muchas veces es incierta.

Ante la situación de un paciente que refiere dispepsia, se deben recomendar inicialmente medidas higiénico-dietéticas

(reducir ingesta de tabaco, alcohol, café y alimentos que puedan empeorar los síntomas) y analizar el tratamiento farmacológico por si el síntoma estuviera relacionado con alguno de los fármacos y fuera necesario modificarlo (bifosfonatos, calcioantagonistas, corticoides, nitratos, ISRS, AINES ó teofilinas)¹⁴.

En pacientes >55 años se recomienda investigar un posible origen orgánico de los síntomas mediante endoscopia, ya que los IBP podrían enmascarar otras patologías ó incluso podrían constituir un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera^{6,14}.

Si la sintomatología continúa y afecta a la calidad de vida (dispepsia funcional), pueden requerirse alternativas farmacológicas (IBP, anti-H2 o procinéticos): de forma empírica estaría justificado el empleo de procinéticos cuando se sospeche trastorno de motilidad. Aunque la dispepsia no es una de las indicaciones de los IBP, han demostrado ser más efectivos que los anti-H2 en reducir los síntomas dispépticos¹⁶ pero habría que informar al paciente y establecer tratamiento durante 4 semanas: si los síntomas remiten, se debe interrumpir la terapia. Si no hay respuesta a los IBP y la dispepsia persiste con predominio de síntomas ulcerosos (dolor epigástrico), se podría prolongar otras 4 semanas más el tratamiento. Si la respuesta no ha sido satisfactoria se debería investigar su causa^{6,7,15}.

Fig.6. Obtenido de: Fernández S.¹⁷



No existen datos concluyentes de que la infección por *H. Pylori* genere dispepsia funcional ni que el tratamiento erradicador muestre ventajas claras en la mejoría sintomática. A pesar de ello, en algunos estudios se encontró mejoría en algunos pacientes, por lo que se puede tratar a los que resulten positivos¹⁵.

4. Efectividad comparada:

¿Cuál de los IBP disponibles se debe emplear? En estudios comparativos se ha visto que todos tienen la misma eficacia clínica, para las indicaciones autorizadas, siempre que se utilicen a dosis equipotentes¹⁸.

Existen ensayos clínicos donde esomeprazol en pacientes con reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva, demostró mantener el pH>4 en mayor proporción y durante más tiempo que omeprazol 20 mg y/o pantoprazol 40 mg; y, que lansoprazol 30 mg y rabeprazol 20 mg en voluntarios sanos. No obstante la eficacia clínica fue similar a lansoprazol 30 mg y superior a omeprazol 20 mg, debido probablemente al empleo del doble de dosis (40 mg), que de omeprazol (20 mg)^{19,20}.

Así, por criterios de eficacia, seguridad, adecuación, experiencia clínica y coste, omeprazol, por vía oral se considera el IBP de elección.

Las dosis consideradas equipotentes entre los distintos IBP comercializados son:

OMEPRAZOL	LANSOPRAZOL	PANTOPRAZOL	RABEPRAZOL	ESOMEPRAZOL
10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg
20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
40 mg	60 mg	80 mg	40 mg	40 mg

Con esta información, los IBP se consideran **Equivalentes Terapéuticos** para las indicaciones aprobadas (fármacos de diferente estructura química, pero de los que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similar cuando se administran a un paciente a dosis equivalentes), lo que permite establecer programas de Intercambio Terapéutico (PIT) favoreciendo un uso más eficiente de medicamentos²¹.

Las diferencias entre los diferentes IBP, si es que las hay, puede que estén más relacionadas con el tiempo que llevan comercializados que con una toxicidad específica⁷: omeprazol es el fármaco que más tiempo lleva en el mercado y su perfil de seguridad a largo plazo es el que mejor se conoce.

5. Seguridad: ¿Cuál es el riesgo?

En general los IBP son fármacos bien tolerados, pero recientemente se ha relacionado su empleo con un mayor riesgo de reacciones adversas poco frecuentes pero potencialmente graves. Es decir, aunque la relación beneficio-riesgo de los IBP es favorable, **no son fármacos inocuos** y pueden plantear problemas de seguridad, especialmente a largo plazo:

- **Fracturas osteoporóticas.** El incremento de fracturas osteoporóticas asociado al uso de IBP ha motivado la recomendación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de **prescribir los IBP a la menor dosis y durante el tiempo más corto posible** mediante una alerta notificada en mayo de 2010²². Los 7 estudios observacionales analizados sugieren un riesgo aumentado de fractura de cadera, muñeca y columna en pacientes mayores de 50 años que recibieron IBP durante más de un año o a dosis elevadas. Puede que el mecanismo implicado sea una disminución de la absorción de calcio ocasionada por el aumento prolongado del pH gástrico. Por tanto, parece razonable que en pacientes con riesgo de osteoporosis en tratamiento con IBP, se debe recomendar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D²³.

- **Mayor riesgo de infecciones entéricas y pulmonares (neumonía):** recientemente se ha sugerido que el uso de antiulcerosos, y en especial de IBP, podría estar asociado con un mayor riesgo de sufrir infecciones entéricas (colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados²⁴ y ambulantes), y pulmonares²⁵ (neumonías).

La supresión de la secreción ácida de forma continuada favorecería el sobrecrecimiento bacteriano implicado, y aunque aún no se ha podido demostrar de forma definitiva la relación causa-efecto, podríamos estar ante un importante problema de salud ocasionado por la propia asistencia sanitaria. Por ello, parece prudente que en pacientes de mayor riesgo se empleen fármacos con menor potencia antisecretora como los antiH²^{23, 26}.

- **Hipomagnesemia:** en febrero de este año la FDA comunicó la posible asociación con el consumo prolongado de IBP (durante más de 1 año) y el descenso de niveles sanguíneos de magnesio. La cuarta parte de los casos registrados precisaron interrumpir el tratamiento con IBP y suplementos de magnesio²⁷. La hipomagnesemia puede manifestarse con temblores, arritmias e incluso convulsiones, aunque los síntomas pueden no ser siempre los mismos en todos los casos. Es necesario tener en cuenta que incluso puede cursar de manera asintomática, tal y como se ha publicado recientemente, lo que nos hace pensar que se trata de un efecto adverso infradiagnosticado²⁸.

Es importante controlar los niveles de magnesio de forma periódica, especialmente en pacientes con digoxina y diuréticos, y suspender el IBP si aparece descenso de magnesio²³.

- **Nefritis intersticial aguda:** La nefritis intersticial es una reacción de hipersensibilidad conocida, pero poco frecuente de los IBP como omeprazol²⁹ (también se han comunicado con lansoprazol, pantoprazol ó esomeprazol³⁰) y de otros fármacos como antibióticos, diuréticos ó AINES³¹. Cursa con

síntomas y signos específicos de insuficiencia renal que se recupera con interrupción del tratamiento, pero es necesario un alto grado de sospecha para poder asociar la reacción al fármaco^{32, 23}.

- **Interacción con Clopidogrel:** en los últimos años se han publicado numerosos estudios de todo tipo en los que se plantea una posible interacción entre los IBP y clopidogrel, que podría ocasionar una disminución en la efectividad antiagregante de éste último.

El mecanismo implicado sería la inhibición por parte del IBP de la isoenzima CYP2C19, implicada en la transformación del clopidogrel en su metabolito activo. Sin embargo aún no se ha establecido de forma unánime las repercusiones clínicas de la interacción: existen estudios observacionales que muestran mayores acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados con clopidogrel + IBP^{33, 34}, pero también hay análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados que no confirman estos acontecimientos^{35, 36, 37, 38}.

La Agencia Española del Medicamento, tras evaluar la información en abril de 2010, desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol o con otros inhibidores de CYP2C19, excepto cuando se considere estrictamente necesario³⁹.

Estas recomendaciones no se aplican al resto de IBP, ya que, aunque no puede descartarse completamente, la evidencia actualmente disponible no apoya que se trate de un efecto de clase³⁹.

Pero, ¿es siempre necesaria la profilaxis en pacientes antiagregados?

La evidencia que avala el empleo de IBP para prevenir eventos adversos gastrointestinales asociados a la terapia con antiagregantes, es menor que para la terapia con AINES. **Puede existir beneficio** en pacientes que presenten alguno de los siguientes tres factores de riesgo⁴⁰:

- Antecedentes de hemorragia digestiva.
- Doble antiagregación: tratamiento simultáneo con AAS y clopidogrel.
- Tratamiento concomitante con un anticoagulante.

O bien en pacientes que presenten más de una de las siguientes condiciones: edad superior a los 60 años, tratamiento concomitante con glucocorticoides, síntomas de dispepsia o ERGE¹².

El *American College of Cardiology* (ACC) en su consenso publicado en 2010, recomienda utilizar IBP en pacientes con antiagregantes que tengan **historia de hemorragia digestiva o múltiples factores de riesgo para desarrollarla⁴¹.**

A modo de sugerencia puede ser útil valorar la decisión en función del tipo de terapia antiagregante (monoterapia o doble antiagregación), la indicación de IBP y los factores de riesgo para el sangrado, tal y como se recoge en determinados algoritmos⁴².

- **Hipersecreción ácida de rebote:** La hipersecreción ácida de rebote es una secreción de ácido gástrico por encima de los niveles previos al tratamiento con IBP ocasionada por una interrupción de la terapia antisecretora. Parece controvertido, pero hay estudios que señalan este efecto^{43, 44}, y por tanto se podría suponer que el **uso indiscriminado de IBP (y del resto de antiácidos) podría ocasionar precisamente la sintomatología que intentan paliar.**

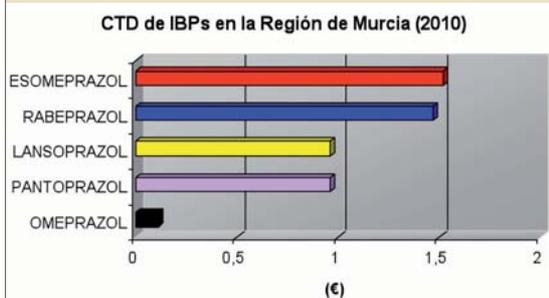
Este aspecto podría explicar el aumento tan rápido de consumo

que han experimentado, y refuerza aún más la importancia de emplear estos fármacos únicamente cuando realmente sean necesarios y durante el menor tiempo posible. De otro modo estaríamos generando un importante problema de salud asociado a los propios cuidados sanitarios⁴⁵.

6. Coste ¿Cuánto nos cuesta?

Debemos tener en cuenta que un consumo tan elevado supone una importante carga económica para nuestro sistema de salud, pero no todos los IBP nos cuestan lo mismo. Comparando el coste de un día de tratamiento a la dosis diaria definida (CTD) las diferencias son notables:

Fig.7: Datos globales correspondientes al coste de un día de tratamiento (CTD) con IBP para el Servicio Murciano de Salud durante 2010.



Puesto que todos ellos han demostrado ser igualmente eficaces usados a dosis equipotentes, es lógico afirmar que sólo en casos justificados resulta más eficiente usar otros IBP distintos a omeprazol.

No existen estudios coste-utilidad o coste-beneficio que permitan juzgar de forma objetiva si la probable diferencia de efectividad antes comentada de Esomeprazol, puede justificar la mayor diferencia de costes. El único estudio de disposición a pagar por evitar ERGE, sugiere que el coste adicional de tratar un paciente con Esomeprazol es demasiado elevado⁴⁶.

Estos resultados sugieren que el beneficio de Esomeprazol es pequeño en relación a su coste cuando se compara con Omeprazol, por lo que éste último seguirá siendo la opción más eficiente.

7. Conclusiones:

Los IBP se deben emplear **SOLO** cuando sean **ESTRICTAMENTE NECESARIOS**, durante el **MENOR TIEMPO** posible y **EN LAS INDICACIONES RECOMENDADAS**.

De forma general **OMEPRAZOL** se considera el IBP de **elección**, por su perfil de seguridad, eficacia y coste. Salvo cuando puedan existir problemas por interacciones o reacciones adversas.

Los IBP **NO SE DEBEN CONSIDERAR COMO FÁRMACOS INOCUOS**, es necesario desterrar el concepto de **"PROTECTORES GÁSTRICOS"** inofensivos y controlar la aparición de reacciones adversas e interacciones.

¹ García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud*. 2009; 33: 49-54.

² Lopez Castellano, AC, Moreno Rollo, L, Villagrasa Sebastian, V. "Uso racional del medicamento en enfermedades del Aparato Digestivo". En: *Manual de Farmacología. Guía para el uso Racional del Medicamento*. Madrid: Editorial Elsevier, 2006.p.170-182.

³ García del Pozo J, de Abajo FJ. Utilización de antiulcerosos en España (1992-2006). Agencia española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf> [fecha de consulta 29 de abril de 2011].

⁴ Victorio L, Raussel V, Sanz JA. Inhibidores de la Bomba de Protones. Hoja de Evaluación Terapéutica. *Servicio Murciano de Salud Vol. 1, Nº 1/2002*.

⁵ Mora C, Ventura P. Inhibidores de la Bomba de Protones, ¿cuál debo usar? *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha*. Vol. VIII, Nº 4. 2007.

⁶ Notas farmacoterapéuticas. Inhibidores de la Bomba de Protones. Vol 14, (7); 2007. *Servicio Madrileño de Salud*. Comunidad de Madrid.

⁷ Inhibidores de la bomba de protones ¿se puede vivir sin ellos? *Información Farmacoterapéutica de la Comarca*. Vol 18(3); 2010. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es> [fecha de consulta 20 de abril de 2011].

⁸ Uso adecuado de los inhibidores de la bomba de protones. Nota informativa farmacoterapéutica. *Infarma*. Vol.1 Nº4. Julio 2009. Consejería de Sanidad. Gobierno de Canarias.

⁹ Boletín Farmacoterapéutico de La Rioja. Vol.3 Nº1. Julio 2008. Consejería de Salud - Subdirección General de Farmacia y Uso Racional del Medicamento.

¹⁰ Inhibidores de la Bomba de Protones ¿Cómo se utilizan? *Boletín de Información Farmacoterapéutica Sacylite Nº2*. 2010. Junta de Castilla y León.

¹¹ Selección y Utilización de medicamentos. De la teoría a la práctica. Servicio Aragonés de Salud. Gobierno de Aragón. Disponible en: https://www.aragon.es/estaticos/Contenedor/2taller_selecciON_medicamentos.pdf [Fecha de consulta: 3 de junio de 2011].

¹² Recomendaciones para la prescripción de Inhibidores de la Bomba de Protones en el medio ambulatorio. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/PDF/documento%20recomendaciones%20empleo%20IBP.pdf> [fecha de consulta: 29 de abril de 2011].

¹³ Sung JY, Mössner J, Barkun A, et al. Intravenoso esomeprazole for prevention of peptic ulcer rebleeding: rationale/design of Peptic Ulcer Bleed study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 27:666-677.

¹⁴ Ruiz Olivares S, Calderón Hernanz B. Uso generalizado de los inhibidores de la bomba de protones: causas y consecuencias. *El Comprimido Nº 16*, marzo de 2009. http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n16_cast.pdf [Fecha de consulta: 21 de abril de 2011].

¹⁵ Benibre L, Taboada Y. Dispepsia. *Guías Clínicas* 2008; 8 (13). <http://www.fisterra.com/guias2/dispepsia.asp> [Fecha de consulta: 21 de abril de 2011].

¹⁶ Delaney B, Ford AC, Forman D, et al. Estrategias de manejo inicial para la dispepsia (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducción de The Cochrane Library, 2009. Issue 4 Art no. CD001961. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Fecha de consulta: 22 de abril de 2011].

¹⁷ Fernández S. Doctor, ¿no me manda un protector? Disponible en: <http://www.slideshare.net/cspintores/antiulcerososdoctoro-pe-pone-un-protector> [Fecha de consulta: 01 de junio de 2011].

¹⁸ Wolfe MM, Uptodate: Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. Enero 2008. Disponible en: http://www.utdol.com/online/abstract/topic.do?opicKey=acidpep/10094&selectedTitle=1~150&source=search_result# [Fecha de consulta: 22 de abril de 2011].

¹⁹ Esomeprazol. Informe preliminar del Sº de Farmacia HOSPITAL REINA SOFIA CORDOBA. Junio de 2010. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs2/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/esomeprazol.pdf [Fecha de consulta: 30 de junio de 2011].

²⁰ Climent E, García S, Ordovás JP. Esomeprazol. Informa para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Junio 2007. Disponible en: <http://www.farmaciahgua.com/seccion.asp?id=141&color=1> [Fecha de consulta: 30 de junio de 2011].

²¹ Carrión C. Programa de Intercambio Terapéutico. DEPARTAMENT DE SALUT 2 - CASTELLÓ. HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ. Agencia Valenciana de Salut. Castelló, 2008. Disponible en: http://genesis.sefh.es/Enlaces/PIT_H_Gral_Castello_2008.pdf [Fecha de consulta: 29 de abril de 2011].

²² Proton Pump Inhibitors (PPI): Class Labeling Change including Nexium, Dexilant, Prilosec, Zegerid, Prevacid, Protonix, Aciphex, Vimovo, Prilosec OTC, Zegerid OTC, and Prevacid 24HR. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm#AdditionalInformationforHealthcareProfessionals> [Fecha de consulta: 19 de mayo de 2011].

²³ Gabilondo I. ¿Se puede vivir sin Inhibidores de la Bomba de Protones? Temas candentes en farmacoterapia. Pamplona 5 de abril de 2011. *Osakidetza. SVS*. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/189EF3C9-DDDD-49D5-A2F6-33F7940B20B8/181188/SepuedevivirsinIBP.ppt> [Fecha de consulta: 16 de mayo de 2011].

²⁴ Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171:33-8.

²⁵ Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009; 122:896-903.

²⁶ Palencia-Herrejón E, Sánchez B, Escobar I, Gómez-Lus ML. Inhibidores de la Bomba de protones y riesgo de infección. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(1):4-12.

²⁷ FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm> [Fecha de consulta: 31 de marzo de 2011].

²⁸ Weber T, Moreira GA. Hypomagnesemia and Proton Pump Inhibitors: Below the Tip of the Iceberg. *Arch Intern Med*. Published online May 9, 2011. Abstract. Disponible en: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/archinternmed.2011.199> [Fecha de consulta: 30 de junio de 2011].

²⁹ Nefritis intersticial por Inhibidores de la bomba de protones. *Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya*. Vol. 2, nº 5. Octubre-diciembre de 2004.

³⁰ Geevasinga N, Kairaitis L, Rangan GK, Coleman PL. Acute interstitial nephritis secondary to esomeprazole. *MJA* 2005; 182 (5):235-236 http://www.mja.com.au/public/issues/182_05_070305/gee10591_fm.html

³¹ Medicamentos nefrotóxicos. Boletín de FARMACOVIGILANCIA de la Región de Murcia - Número 17, año 2010.

³² Borrueal Aguilar MJ, Brun Izquierdo A, Marco Catalán P, Morfe Pascual E. Nefritis intersticial aguda por omeprazol. A propósito de un caso. SEMERGEN. 2007;33(6):318-9.

³³ Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented at SCAI 32nd Annual Scientific Sessions. Las Vegas NV, 2009.

³⁴ Yasuda H, Yamada M, Sawada S, et al. Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. Intern Medicine 2009; 48: 1725-1730.

³⁵ O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: analysis of two randomised trials. Lancet. 2009;374:989-97.

³⁶ Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT-1). Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics conference Sept 21-26, 2009; San Francisco, CA, USA. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921> [Fecha de consulta: 17 de mayo de 2011].

³⁷ Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. Circulation 2008;118:815A (abstract).

³⁸ Wallentin L, Becker RC, Budaj AB, et al for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. NEJM 2009; 361: 1045-1057.

³⁹ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa 2010/04, 26 de abril de 2010 (corrección de 27 de abril de 2010). Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NL_2010-04_clopidogrel.htm [Consulta: 20 de mayo de 2011].

⁴⁰ Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2008; 118:1894-909.

⁴¹ ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. Journal of the American College of Cardiology 2010; 56 (24). Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/jacc.2010.09.010v1.pdf> [consulta 30 de mayo de 2011].

⁴² Madanick D. Proton pump inhibitors side effects and drugs interact. Much ado about nothing? Cleveland Clinic Journal of Medicine 2011; 78 (1): 39-49.

⁴³ Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; 137: 80-7.

⁴⁴ Niklasson A, Lindström L, Simrén M. Dyspeptic Symptom Development After Discontinuation of a Proton Pump Inhibitor: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. The American Journal of Gastroenterology 2010;105:1531-1537.

⁴⁵ Kenneth E. Evidence That Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces the Symptoms it is used to Treat. Gastroenterology 2009; 137:20-22.

⁴⁶ Revisión sistemática de las evaluaciones económicas de los diferentes inhibidores de la bomba de protones (IBP) comercializados en España. Agència d'Avaluació de Tecnologies i Recerca Mèdiques Centre de Recerca en Economia i Salut. Diciembre 2006. Disponible en: http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/C AEIP/IBP_informe.es.2007.pdf [Fecha de consulta: 30 de junio de 2011].

INFORMACIÓN BREVE

PUBLICACIÓN DEL NUEVO RD SOBRE RECETA MÉDICA Y ÓRDENES DE DISPENSACIÓN.

El pasado 20 de enero se publicó el **Real Decreto 1718/2010**, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación, por el que se regula un **modelo único de receta** para la dispensación de aquellos fármacos que la precisen. Los requisitos que la receta debe contemplar serán comunes tanto para las recetas médicas oficiales del SNS como para recetas médicas de mutualidades (con las peculiaridades pertinentes). Se introducen también otras novedades, entre ellas: la fecha prevista para su dispensación en todas las recetas en formato papel. Se permite una duración máxima del tratamiento prescrito de tres meses, pero podrá ampliarse hasta 6 por la administración competente, cuando así lo determine. Con la actualización del modelo de receta se mantiene la diferenciación por colores entre los distintos regímenes en las recetas manuales, pero en las informatizadas será optativa. Las administraciones sanitarias tienen un periodo de adaptación de 2 años para adaptarse a este Real Decreto.

El nuevo Real Decreto regula también el orden de **dispensación hospitalaria**: es el documento normalizado y obligatorio para la prescripción de aquellos medicamentos que por su particular vigilancia y control, deban ser dispensados en los servicios de farmacia de hospital.

Además, se desarrollan por primera vez las modificaciones introducidas por la Ley 28/2009 (Ley 28/2009, de 30 de diciembre, de modificación de la Ley 29/2006, de 26 de Julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios):

- los enfermeros podrán indicar, usar y autorizar la dispensación de todos aquellos medicamentos no sujetos a prescripción médica y los productos sanitarios, mediante la correspondiente orden de dispensación (una vez hayan sido facultados individualmente mediante la correspondiente acreditación).
- los profesionales con facultad para recetar medicamentos **sujetos a prescripción médica serán médicos, odontólogos o podólogos**, en el ámbito de sus competencias respectivas.

El desarrollo del sistema de **receta médica electrónica** queda pendiente, a falta de un procedimiento normalizado y homologado que permita la dispensación en cualquier oficina de farmacia del te-

rritorio nacional, con criterios de calidad y seguridad. Para la dispensación a través de receta electrónica será preciso presentar en la Oficina de Farmacia la tarjeta sanitaria del paciente, a través de la cual el farmacéutico accederá al sistema de información (quedando registrado su acceso) y, como regla general, cada dispensación no podrá superar un mes de duración máxima de tratamiento.

Por lo tanto, se reitera la obligación de los usuarios a justificar su derecho a la correspondiente modalidad de aportación en la oficina de farmacia, mediante la presentación de la tarjeta sanitaria individual del destinatario de las recetas.

Prescripción por Unidosis: la nueva norma recoge a lo largo del texto, distintas menciones relativas a la prescripción de medicamentos autorizados para la dispensación de unidades concretas, o "unidosis", pudiendo establecer el Ministerio condiciones de prescripción, dispensación y facturación respecto de los mismos.

ALERTAS DE SEGURIDAD

BIFOSFONATOS Y RIESGO DE FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos que forman la estructura del hueso. A dosis bajas inhiben la acción osteoclástica y a dosis más elevadas también la acción osteoblástica, por lo que se emplean tanto en osteoporosis postmenopáusica como en hipercalcemia y enfermedad de Paget.

Tras una revisión llevada a cabo en Europa, el Comité de Medicamentos de Uso Humano ha comunicado que existe una relación causal entre el uso de bisfosfonatos y la aparición de **fracturas atípicas de fémur**, como efecto de clase de este grupo terapéutico.

Estas fracturas atípicas pueden presentarse sin un traumatismo previo o siendo este mínimo y pueden aparecer semanas o meses antes de una fractura completa de fémur. El mecanismo implicado no se ha determinado, aunque se postula que estaría relacionado con la supresión del recambio óseo que producen los bisfosfonatos y el efecto puede ser proporcional a la duración de tratamiento.

Por todo ello, la Agencia Española del Medicamento recomienda:

- examinar ambas extremidades en pacientes tratados con bisfosfonatos que puedan presentar una fractura atípica femoral, ya que frecuentemente son bilaterales.

- valorar la suspensión del tratamiento con el bisfosfonato en base a la situación clínica del paciente, en caso de que se sospeche la aparición de una fractura atípica.
- reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bisfosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento.

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE BUFLOME-DIL (LOFTON®).

A partir del próximo 15 de julio se hará efectiva la suspensión de la comercialización de buflomedil, por lo que no será posible prescribir ni dispensar el medicamento.

Buflomedil es un vasodilatador periférico, autorizado en España desde 1980 en forma de comprimidos y de gotas orales para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva de estadio II. La suspensión ha sido motivada por la aparición de reacciones adversas graves de tipo neurológico y cardiaco, en algunos casos mortales, asociadas a sobredosis accidental o intencionada.

Hasta esta fecha, no deben iniciarse nuevas prescripciones y se revisarán los pacientes en tratamiento, teniendo en cuenta las recomendaciones terapéuticas actuales basadas fundamentalmente, en abandono del tabaquismo, ejercicio físico e instauración de tratamiento antiagregante adecuado.

CILOSTAZOL Y REACCIONES ADVERSAS VASCULARES.

Tras una serie de notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano (SEFV-H) y analizadas por el Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Cantabria, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado los datos disponibles sobre las sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, infarto de miocardio) y hemorrágicas asociadas al tratamiento con cilostazol.

Este fármaco se autorizó en 2009 para la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine.

El perfil de los pacientes en tratamiento en nuestro medio ha resultado diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que dieron lugar a la comercialización: la mayoría son de edad avanzada (el 42% tienen más de 74 años de edad) y muchos de ellos reciben de forma concomitante otros medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con cilostazol como ácido acetil salicílico y/o clopidogrel, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, o antihipertensivos de tipo IECA o ARA-II.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de reacciones adversas y prestar especial atención a las potenciales interacciones con otros medicamentos, a la vez que ha iniciado el proceso de reevaluación del balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus condiciones autorizadas.

PIOGLITAZONA: EVALUACIÓN EUROPEA DE SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EL CÁNCER DE VEJIGA.

La pioglitazona es un antidiabético para administración por vía oral en diabetes mellitus tipo 2, indicado en segunda línea de tratamiento, tanto en monoterapia como en doble o triple terapia junto a otros antidiabéticos orales o insulina.

La posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga ha sido objeto de atención desde el año 2000 en el que se autorizó el medicamento por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

El proceso de revisión que se está llevando a cabo en estos momentos comenzó el 16 de marzo de 2011, motivado por un incremento en el número de notificaciones espontáneas de cáncer de vejiga en pacientes sometidos a tratamiento con pioglitazona.

Entre los estudios de los que se dispone de resultados, se encuentra un estudio epidemiológico de 10 años de duración que se está realizando con la base de datos KPNC en Estados Unidos (*Kaiser Permanente Northern California Study*) con el objetivo de intentar identificar la incidencia de neoplasias malignas en una cohorte de pacientes diabéticos sometidos a tratamiento con pioglitazona. Hasta la fecha, los resultados preliminares no han confirmado la existencia de una clara asociación entre el uso de pioglitazona y el desarrollo de cáncer de vejiga; no obstante, si parece que podría existir un potencial incremento de riesgo en los pacientes con exposiciones prolongadas y altas dosis acumuladas del medicamento.

Está previsto que en el mes de julio, tras discutir las recomendaciones que establezca el referido grupo de expertos, se emita una decisión final sobre la relación beneficio-riesgo de pioglitazona.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (e-mail: ciempas@listas.carm.es).

El boletín de Información Farmacoterapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o a la siguiente dirección electrónica: gesfarma-sms@carm.es

Comité editorial: Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Inmaculada Sánchez Martínez, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

Edita: Servicio Murciano de Salud
ISSN: 1887-2271
Depósito Legal: D.L. 1817-2006
Diseño y Maquetación: Publicidad líquida
Imprime: Selegráfica

Si desea recibir Binfarma en formato electrónico comuníquelo a la dirección de email gesfarma-sms@carm.es indicando su dirección electrónica, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también en la siguiente dirección <http://www.murciasalud.es/> accediendo a *Publicaciones Consejería*.