

Los datos publicados entre la asociación de hipertiroidismo y trombosis venosa se reducen a pocos casos clínicos; según la revisión de Franchini et al.⁶ donde se documentan 34 casos de trombosis venosa en pacientes con hipertiroidismo, en aproximadamente el 80% de los casos la trombosis ocurría en sitios poco frecuentes como el sistema venoso esplácnico y cerebral, siendo más frecuente en este último; tal y como sucede en el caso presentado. Asimismo, el curso subagudo y crónico resultó más frecuente que el agudo.

Squizzato et al.¹ recogían 13 casos de trombosis aguda de senos venosos cerebrales asociados con enfermedad tiroidea, siendo la etiología más frecuente del hipertiroidismo la enfermedad de Graves Basedow y sugiriendo como mecanismo patogénico un estado de hipercoagulabilidad e incluso compresión vascular en casos de bocios grandes.

En este caso, el hipertiroidismo autoinmunitario podría corresponder a una Hashitoxicosis frente a enfermedad de Graves Basedow; ambas pueden presentar hipercaptación difusa en la gammagrafía, pero la ausencia de positividad a anticuerpos contra el receptor de TSH y la buena respuesta al tratamiento antitiroideo sugieren como primera posibilidad Hashitoxicosis, a pesar de que un 10% de pacientes con enfermedad de Graves Basedow presenta estos anticuerpos negativos.

Por lo tanto, aunque existen muchos factores de riesgo para el desarrollo de la trombosis de senos venosos cerebrales tales como la trombofilia hereditaria, los anticonceptivos orales, el embarazo y el puerperio, el hipertiroidismo debe ser considerado siempre^{1,6,8}. Asimismo, en pacientes con hipertiroidismo y síntomas neurológicos, se debe sospechar el diagnóstico de trombosis de senos venosos cerebrales y realizar un estudio de coagulación.

Si esta posible relación causal se confirma mediante estudios observacionales más grandes podría tener importantes implicaciones clínicas, sobre todo en cuanto a la prevención y tratamiento.

Bibliografía

1. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2005;36:2302–10.
2. Siegert CEH, Smelt AHM, De Bruin TWA. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis. Possible association in two cases. *Stroke*. 1995;26:496–7.
3. Verberne HJ, Fliers E, Prummel FM, Stam J, Brandjes PD, Wiersinga WM. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *Thyroid*. 2000;10:607–10.
4. Mouton S, Nighoghossian N, Berruyer M, Derex L, Philippeau F, Cakmak S, et al. Hyperthyroidism and cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol*. 2005;54:78–80.
5. Strada L, Gandolfo C, Del Sette M. Cerebral sinus venous thrombosis in a subject with thyrotoxicosis and MTHFR gene polymorphism. *Neurol Sci*. 2008;29:343–5.
6. Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;000:1–6.
7. Usami K, Kinoshita T, Tokumoto K, Ino T, Ozawa K, Kimura T, et al. Successful treatment of plasma exchange for severe cerebral venous thrombosis with thyrotoxicosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:239–43.
8. Lodha A, Haran M, Frankel R, Shani J. Thyrotoxicosis causing arterial and venous thrombosis. *Am J Med Sci*. 2009;338:428.

María Merino^{a,*}, María Guadalupe Guijarro^a,
Paloma Iglesias^a, Yolanda Aladro^b
y Paloma Montero^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marietta84@hotmail.com
(M. Merino).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.009

Hipomagnesemia severa refractaria a la suplementación oral asociada al tratamiento con omeprazol

Severe hypomagnesemia refractory to oral supplementation associated to omeprazole treatment

Desde el primer artículo en el año 2006 de Epstein¹, varias publicaciones han puesto de relieve la relación entre el tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la existencia de hipomagnesemia. Aunque el número de casos descrito hasta la actualidad es muy pequeño, podría tratarse de un efecto adverso más frecuente de lo esperado teniendo en cuenta el gran número de personas que reciben este tratamiento. Presentamos el caso de un paciente con hipomagnesemia refractaria al tratamiento con suplementos orales que ha revertido tras la retirada del tratamiento con omeprazol.

Paciente de 65 años ingresado después de sufrir un episodio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Entre sus antecedentes personales destaca: HTA en tratamiento con doxazosina y valsartan/hidroclorotiazida, epilepsia focal criptogénica diagnosticada en 2005 tratada con levetiracetam y flutter auricular (anticoagulado con warfarina). Reflujo gastroesofágico en tratamiento con 20 mg de omeprazol desde hace 20 años.

Al ingreso se le detectaron niveles plasmáticos muy disminuidos de calcio, magnesio y potasio, por lo que se inició tratamiento con suplementos de magnesio por vía endovenosa y posteriormente por vía oral. Los 3 primeros días también recibió suplementos de calcio y potasio. Los niveles de magnesio se normalizaron con el aporte endovenoso, pero posteriormente fueron disminuyendo progresivamente hasta llegar a niveles plasmáticos similares a los iniciales a pesar de un elevado aporte oral (tabla 1). Se evaluaron las pérdidas urinarias de magnesio objetivando valores muy bajos, lo que sugería que la hipomagnesemia guardaba relación con

Tabla 1 Evolución de los parámetros analíticos

Fecha	Suplementos de Mg	Mg (mmol/L)	Ca (mg/dl)	Fosfato (mg/dl)	Potasio (mmol/L)	Albúmina (g/dl)	PTH (pg/ml)	Calcidiol (ng/ml)	Mg orina (mmol/24 h)
26/8/09	Ninguno	0,29	5,48		2,5	3,64	71	23,5	
30/8/09	Sulfato Mg 24,36 meq/día iv	0,87	10,4						
7/9/09	Lactato Mg 23,4 meq/día oral	0,72	9,52	2,73		3,7			
2/10/09	Lactato Mg 23,4 meq/día oral	0,48	10,12	3,96	4,54	4,53			0,8
12/11/09	Lactato Mg 23,4 meq/día oral	0,37	10,04	4,3	4,25	4,24			
22/2/10	Lactato Mg 23,4 meq/día oral	0,28	7,04	3,56	3,75				0,7
12/3/10	Lactato Mg 23,4 meq/día oral	0,28	7	2,97	3,5	4,5			
23/3/10	Lactato Mg 23,4 meq/día oral	0,86	9,56	3,28	5,05	4,7			4,3
4/5/2010	12 días sin omeprazol						36	20,7	2,6
	Sin omeprazol y tras 10 días sin magnesio	0,82	9,52		4,9				

un defecto en la absorción. El paciente refería una ingesta equilibrada, no consumía etanol ni laxantes. Se descartó enfermedad celíaca e insuficiencia pancreática. Se intentó sustituir el lactato magnésico por pidolato pero se retiró por intolerancia. También se suspendió el tratamiento con hidroclorotiazida sin que presentara mejoría analítica. Después de revisar la literatura se decidió suspender el tratamiento con omeprazol y sustituirlo por ranitidina, objetivándose la normalización de los niveles de calcio y magnesio en el plazo de 12 días. Posteriormente se han retirado los suplementos orales y el paciente mantiene el magnesio plasmático dentro de la normalidad.

Revisando el historial del paciente no hemos podido encontrar ninguna determinación de calcio ni de magnesio previa al ingreso referido, por tanto, desconocemos el momento en el que ha comenzado a presentar estas alteraciones.

Comentario

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el organismo y el segundo en el medio intracelular. El 99% del magnesio corporal se encuentra en el espacio intracelular, principalmente en el tejido óseo (60%) seguido por el músculo esquelético (20%). El magnesio extracelular supone únicamente un 1% del total y circula en el plasma principalmente de forma libre (60%) con un 30% unido a proteínas plasmáticas y un 10% en forma de sales minerales.

Los niveles plasmáticos de magnesio se mantienen en condiciones normales entre 0,66 y 1,05 mmol/l y están influenciados por el balance entre la absorción intestinal y la excreción renal.

La absorción del magnesio se produce fundamentalmente en el yeyuno proximal y en el ileon. En una dieta promedio se ingieren unos 360 mg diarios de los cuales solo se absorbe un 50%. Además, en el intestino delgado se secretan diariamente hacia la luz intestinal 40 mg de magnesio de los cuales 20 mg son reabsorbidos en el colon y en el recto². La absorción de magnesio en el tubo digestivo se produce a través de 2 mecanismos diferenciados. El primero y principal es un proceso activo y saturable que se realiza a través del canal de magnesio *Transient Receptor Potential Melastatin 6* (TRPM6)³. Este receptor también se encuentra en el túbulo distal renal favoreciendo la reabsorción del magnesio que no ha sido asimilado en el asa de Henle. El 90% de la absorción intestinal se produce por esta vía. El segundo mecanismo es pasivo y no saturable y se realiza a través de la ruta paracelular. El 80% del magnesio plasmático es filtrado por el glomérulo del cual el 95% es reabsorbido por la nefrona (60-70% en asa de Henle, 15-25% en túbulo proximal y 5-10% en túbulo distal).

En la tabla 2 se enumeran las diferentes causas de hipomagnesemia; generalmente el diagnóstico diferencial suele ser sencillo ya que la mayoría de estos procesos son fácilmente reconocibles.

Desde el año 2006 varias publicaciones han descrito casos aislados o pequeñas series de pacientes con hipomagnesemia severa refractaria al tratamiento oral en relación con el uso prolongado de IBP⁴⁻⁹. En total se han publicado 14 casos, lo que supone una incidencia muy baja si se tiene

Tabla 2 Causas de hipomagnesemia**• Causas de hipomagnesemia**

- Disminución de ingesta
 - Desnutrición
 - Alcoholismo
 - Nutrición parenteral prolongada
- Redistribución
 - Síndrome de hueso hambriento
 - Síndrome de realimentación
 - Tratamiento de la cetoacidosis diabética
- Pérdidas gastrointestinales
 - Diarrea
 - Resecciones intestinales
 - Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS): mutación gen TRPM6
- Pérdidas renales
 - Varias alteraciones tubulares (Gitelman, Bartter III)
 - Fármacos (diuréticos)

en cuenta la amplia utilización de estos fármacos en la población. No obstante, podríamos estar únicamente detectando un pequeño porcentaje ya que no se suele medir el magnesio plasmático de forma rutinaria y la sintomatología que presentan los pacientes puede ser poco florida.

El mecanismo por el que se produce esta alteración no ha sido dilucidado, no obstante, parece claro que se trata de un defecto de absorción, ya que la excreción urinaria de magnesio está disminuida en la práctica totalidad de los pacientes. Un dato común en la mayoría de los casos es el uso previo prolongado durante años de los IBP lo que sugiere que debe existir una depleción crónica de los depósitos corporales antes de la aparición del cuadro clínico. Otros fármacos capaces de producir hipomagnesemia lo hacen a través de un aumento de la excreción urinaria de magnesio.

Cundy y Dissanayake⁴ sugieren que existe un fallo en el mecanismo activo de absorción permaneciendo indemne el sistema pasivo no saturable, ya que describen una corrección parcial con dosis muy elevadas de suplementos de magnesio por vía oral. Estos autores además llevaron a cabo un test de infusión de magnesio por vía venosa a 2 pacientes demostrando que, por un lado, existe una depleción severa de magnesio y que, por otro lado, la excreción urinaria se mantiene extremadamente baja hasta que los niveles plasmáticos superan un nivel de 1,0 mmol/l, reforzando la tesis de que existe un defecto de absorción con mecanismos compensatorios renales.

Puesto que la hipomagnesemia asociada a los IBP es un efecto no muy frecuentemente descrito hasta la actualidad, se cree que puede existir una susceptibilidad genética para desarrollar esta complicación y se plantea que mutaciones del gen TRPM6 pueden estar implicadas en la patogénesis sin que se haya publicado nada a este respecto.

Probablemente se trata de un efecto clase, ya que se ha descrito no solo con omeprazol sino también con esomeprazol, pantoprazol y lansoprazol⁷, mientras que el uso de ranitidina no se asocia con este fenómeno.

En estudios previos no se había observado ningún efecto de los IBP sobre la absorción de magnesio a corto plazo¹⁰. Esto puede estar relacionado con la necesidad de tratamientos prolongados para presentar estas alteraciones o con la escasa probabilidad de que aparezca este fenómeno. El problema en nuestro paciente no llegó a ser evidente hasta que transcurrieron 15 años de tratamiento con omeprazol.

Este defecto es claramente reversible y los niveles de magnesio vuelven a la normalidad unos días después de la retirada de los IBP, como ocurre en nuestro caso.

En resumen, los IBP pueden producir hipomagnesemia refractaria a la suplementación oral. En el diagnóstico diferencial de la hipomagnesemia debe tomarse en consideración este hecho sobre todo cuando no existen otras causas aparentes que la produzcan.

Bibliografía

1. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Eng J Med*. 2006;355:1834–6.
2. Perez E, Santos F, Coto E. Homeostasis del magnesio, Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. *Nefrología*. 2009;29:518–24.
3. Schlingman KP, Waldegger S, Konrad M, Chubanov V, Guderman T. TRPM6 and TRPM 7 gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochemica et Biophysica Acta*. 2007;1772:813–21.
4. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2008;69:338–41.
5. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ*. 2008;337:173–5.
6. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors a review. *Neth J Med*. 2009;67:169–72.
7. Broeren M, Geerdink E, Vader H, Van den Wall Bake A. Hypomagnesemia induced by several Proton Pump Inhibitors. *Annals of internal medicine*. 2009;151:755–6.
8. Gato Diez A, Cordoba Soriano JG, Mora Escudero I. Hipomagnesemia grave debida a tratamiento prolongado con omeprazol. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:84–5.
9. 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;56:112–6.
10. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 1995;14:364–8.

Ceferino Martínez Faedo*, Virginia Bellido Castañeda y María Riestra Fernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ceferinofaedo@gmail.com (C. Martínez Faedo).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.011