



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Hipomagnesemia relacionada con el uso de inhibidores de la bomba de protones, diarrea e intolerancia a lactosa

Hypomagnesemia induced by proton pump inhibitors, diarrhea, and lactose intolerance

Sr. Editor:

La hipomagnesemia es una alteración bioquímica poco frecuente en pacientes ambulatorios, pero que puede detectarse hasta en un 12% de los pacientes hospitalizados, en los que factores como la nutrición parenteral total y enteral, diuréticos, diarrea, hipoalbuminemia y fármacos nefrotóxicos (antibióticos, quimioterápicos, etc.) desempeñan un papel importante en su aparición. Los síntomas de hipomagnesemia generalmente aparecen con valores séricos inferiores a 1,2 mg/dl. Con mucha frecuencia se asocia a la presencia de hipocalcemia, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Recientemente diferentes autores han descrito varios casos de hipomagnesemia sintomática asociada al uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Un varón caucásico de 39 años de edad acudió al servicio de urgencias por calambres en las manos, pies y entumecimiento de la cara de 24 horas de evolución. Desde hacía 4 años tenía episodios similares, que relacionaba con deposiciones diarreicas abundantes. El paciente tenía hipertensión arterial, dislipemia y una hernia de hiato. Además, había sufrido hace 5 años un infarto cerebral hemisférico derecho de origen cardioembólico del que se recuperó sin secuelas. Desde entonces, seguía el siguiente tratamiento: acenocumarol 3 mg al día, ácido acetilsalicílico 100 mg al día, atenolol 25 mg cada 12 h, amlodipino 5 mg al día, losartán potásico 50 mg al día, hidroclorotiazida 25 mg al día, simvastatina 20 mg al día y omeprazol 40 mg al día. No había consumido alcohol ni ingerido productos de herbolario, laxantes o fármacos nefrotóxicos.

En el momento de su llegada al servicio de urgencias tenía una presión arterial de 118/62 mmHg, una frecuencia cardíaca de 103 ppm, estaba eupneico con una saturación basal de oxígeno del 97% y sin fiebre. Presentaba fasciculaciones musculares en los cuádriceps y espasmo carpopedal en manos y pies. Los signos de Chvostek y Trousseau fueron negativos. Las exploraciones pulmonar, car-

diaca y abdominal fueron normales. En los análisis de laboratorio destacaba una creatinina de 1,01 mg/dl, urea 26 mg/dl, Na⁺ 142 mM/L, Cl⁻ 102 mM/L, K⁺ 2,2 mM/L (3,5-5,5 meq/l), Ca⁺⁺ 6,87 mg/dl (8,7-10,3 mg/dl), Mg⁺⁺ 0,7 mg/dl (1,40-2,40 mg/dl), P⁺ 1,8 mg/dl (2,7-4,5 mg/dl). La gasometría venosa presentaba los siguientes valores: pH 7,45, pCO₂ 43 mmHg y HCO₃⁻ 29,9 mEq/l. El electrocardiograma mostraba un ritmo sinusal sin alteraciones del ST y/o QTc. Las radiografías de tórax y abdomen fueron normales. El paciente ingresó en planta de hospitalización de endocrinología y se inició tratamiento urgente sustitutivo intravenoso de Mg⁺⁺, K⁺ y Ca⁺⁺ siguiendo las recomendaciones establecidas (4 ampollas de 12 mEq de Mg⁺⁺ en 1.000 ml de suero glucosado al 5% en 24 h, solución de KCl de 20 mEq/l a velocidad máxima de 10 mEq/h, y carga de 200 mg de Ca⁺⁺ elemental seguido de una perfusión a 2 mg/kg/h). Se realizaron controles analíticos cada 3 horas para ajuste iónico. Tras unas horas de tratamiento, se alcanzó la normalización iónica y la remisión de los síntomas, continuándose con suplementos orales de Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ y K⁺.

En analíticas de 2 años previas al ingreso no había registrados niveles de Mg⁺⁺ ni de P⁺ y únicamente destacaba la presencia de hipocalcemia (7,4; 8,4; 8,5) e hipopotasemia (3,5; 2,2; 3,3).

Los estudios de tubulopatía renal, función tiroidea, metabolismo óseo (PTH 35,8 pg/ml, vitamina D 25-OH 38,10 ng/ml) e hiperaldosteronismo fueron normales. El paciente fue dado de alta asintomático tras 10 días de ingreso. La tiazida fue retirada y se continuó el tratamiento con suplementos orales de Mg⁺⁺ (4,25 mmol/día) y Ca⁺⁺ (1.000 mg/día). Tres meses después el paciente acudió a una revisión programada en las consultas externas de endocrinología con los mismos síntomas. La analítica mostraba en esta ocasión un K⁺ 3,5 mM/L, Ca⁺⁺ total 8,2 mg/dl, P⁺ 2,8 g/dl y Mg⁺⁺ 1,10 mg/dl. Se completó el estudio gastrointestinal con pruebas funcionales, una tomografía computarizada tóracoabdominal, una colonoscopia, una panendoscopia oral y un tránsito gastrointestinal, para descartar síndromes malabsortivos o paraneoplásicos. De todas estas pruebas, la única alteración fue una prueba de intolerancia a la lactosa positiva. A pesar de los suplementos orales de Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺, la hipomagnesemia e hipocalcemia persistieron hasta la suspensión del omeprazol e inicio de ranitidina 150 mg cada 12 h. Al alta se mantuvieron las sales de magnesio orales y una dieta sin lactosa. Después de 3 semanas, los análisis mostraron una normalización de los parámetros iónicos. Los

Tabla 1 Resumen de casos publicados: sintomatología clínica, alteraciones iónicas, tratamiento y puntuación en la escala de Naranjo

Artículo	Sexo/Edad	Fármaco, dosis diaria, duración (años)	Síntomas	Iones (mg/dl)	25-OH vitD/PTH	Comentarios	Escala de Naranjo	Recuperación (semanas)
Epstein et al (2006)	M/51 V/80	Omeprazol (20 mg/12 h). 12 años Omeprazol (20 mg/día). Varios años	Espasmo carpopedal Espasmo carpopedal	Mg ⁺⁺ 1,05 Ca ⁺⁺ 7,37 Mg ⁺⁺ 0,48 Ca ⁺⁺ 6,33	Normal/Baja Normal/Baja	Tras esomeprazol, niveles bajos Mg ⁺⁺	Probable Probable	Sí (56 semanas) Sí (40 semanas)
Cundy et al (2008)	V/67 M/63	Omeprazol (20 mg/día). 12 años Omeprazol (40 mg/día). 6 años	Convulsiones generalizadas Convulsiones generalizadas	Mg ⁺⁺ 0,28-1,03 Ca ⁺⁺ 6,12-8 Mg ⁺⁺ 0,48-0,52 Ca ⁺⁺ 7,08	NR/Baja NR/Baja	Tras esomeprazol, niveles bajos Mg ²	Probable Probable	No especificado No especificado
Shabaje et al (2008)	V/81 M/78	Omeprazol (40 mg/día). No precisado. Omeprazol (40 mg/día). 7 años	Calambres, parestesias, flúter auricular; bloqueo A-V Parestesias. Tetania	Mg ⁺⁺ 0,45 Ca ⁺⁺ 5,83 K ⁺ 2,9 Mg ⁺⁺ 0,24 Ca ⁺⁺ 6,25 K ⁺ 2,7 P ⁺ 1,178	NR/Normal NR/NR	Vómitos Vómitos, diarrea, diuréticos de asa	Probable Probable	Sí (1-3 semanas) Sí (1-3 semanas)
Francois et al (2008)	M/62	Omeprazol (20 mg/12 h). 2 años Esomeprazol (40 mg/día). 1 año	Tetraparesia aguda	Mg ⁺⁺ 0,768 Ca ⁺⁺ 6,04	Normal/Baja	Giardiasis intestinal	Posible	Sí (4-8 semanas)
Broeren et al (2009)	V/58	Omeprazol (40 mg/día). 8 años	Pérdida de conocimiento. Convulsiones	Mg ⁺⁺ 0,38 Ca ⁺⁺ 6,87 K ⁺ 2,7	NR/Baja	Alteraciones electrolíticas tras lanzoprazol y pantoprazol	Probable	No especificado
Kupiers et al (2009)	V/76	Esomeprazol (40 mg/día). 1 año	Letargia. Calambres	Mg ⁺⁺ 0,43 Ca ⁺⁺ 5,25 K ⁺ 3,3	Normal/Baja	Tras esomeprazol, niveles bajos Mg ²	Probable	Sí (6 semanas)
Gato Díez et al (2009)	V/70	Omeprazol (20-40 mg/día). 11 años	Taquicardia supraventricular. Tetania	Mg ⁺⁺ 0,48 Ca ⁺⁺ 7,08	Normal/Normal	Giardiasis	Probable	Sí (4-6 semanas)

Hoorn EJ et al (2010)	V/63 M/73 M/62 V/81	Esomeprazol (20 mg/día). 11 años Pantoprazol (40 mg/día). 1 año Omeprazol (40 mg/día). 13 años Esomeprazol (20 mg/día). 3 años	Fibrilación auricular Ondas U QTc alargado. Descenso ST QT alargado	Mg ⁺⁺ 0,06-1,88 Ca ⁺⁺ 7,8 K ⁺ 2,8 Mg ⁺⁺ 0,68-1,68 Ca ⁺⁺ 11,5 * K ⁺ 2,8 Mg ⁺⁺ <0,16-1,8 Ca ⁺⁺ 7,1 K ⁺ 2,7 Mg ⁺⁺ 0,26-1,58 Ca ⁺⁺ 4,44 K ⁺ 3	Bajo/Normal Bajo/Normal Normal/Normal Normal/Normal	Pérdida de conocimiento Sarcoidosis Hipertiroidismo primario Giardiasis Intestinal previa. Linfangiectasias. Rabeprazol	Probable Probable Probable Probable	Si (2 semanas) Sí (12 semanas) Sí (2 semanas) Sí (3 semanas)
MacKay Bladon ^a (2010)	9M:1V/68,8 (+/- 8,6)	Esomeprazol, omeprazol, pantoprazol 8,3 (+/-3,5) años	Parestesias (n = 5). Calambres (n = 3). Mareo (n = 5). Debilidad (n = 6). Tetania (n = 2). Pérdida de conocimiento (n = 3)	Mg ⁺⁺ 0,63 Ca ⁺⁺ 7,49	Baja 2/4 casos determinados/ Anormalmente alto en 2	Uso concomitante diuréticos (n = 8). Enteritis <i>Campylobacter</i> (n = 1)	Posible/ Probable	Sí (media 2 semanas)
Cano Megias et al (2011)	V/40	Omeprazol (40 mg/día) 5 años	Calambres. Tetania. Parestesias	Mg ⁺⁺ 0,7 Ca ⁺⁺ 7,6 K ⁺ 2,2 P ⁺ 1,8	NR/Normal	Uso concomitante de tiazidas. Diarrea. Intolerancia a lactosa	Probable	Sí (3 semanas)

M: mujer; NR: no realizado; V: varón.

^a Valores medios de serie de 10 casos. La escala de Naranjo sólo ha podido ser aplicada al único caso descrito, siendo la puntuación de probable. La escala de Naranjo es uno de los algoritmos más utilizados para evaluar la relación causal de una reacción adversa medicamentosa (RAM). (Naranjo CA, Busto U, Sellers E M, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al A method for estimating of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-245. Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable < 1.

suplementos orales fueron suspendidos, sin que posteriormente hubiera nuevos descensos en los valores séricos de Mg^{++} y Ca^{++} .

Hoy en día se desconoce la incidencia exacta de este efecto secundario de los IBP. En la búsqueda en Pub Med/MEDLINE de artículos recientemente publicados (2002-enero 2011) utilizando los términos *hypomagnesaemia*, *proton pump-inhibitor* y/o *omeprazole*, *pantoprazole*, *lanzoprazole*, hemos encontrado hasta 25 casos publicados (incluyendo el aquí descrito). El análisis del tipo de IBP, dosis y duración del tratamiento, características clínicas, factores precipitantes, manejo terapéutico y pronóstico se incluyen en la [tabla 1](#). Todos los pacientes estaban en tratamiento con IBP al menos durante un año (media 7,7 años; rango 1-13). Existe un predominio del sexo femenino en las series descritas (15 mujeres, 10 varones), que puede ser atribuido a un mejor cumplimiento terapéutico¹. La edad media de presentación era de 67,9 años (rango 40-81 años). La hipomagnesemia no sólo se asocia al omeprazol¹ (n=15), sino que parece ser un efecto secundario de clase (esomeprazol¹⁻⁴, pantoprazol¹, lanzoprazol^{1,5}, y rabeprazol⁴). Además el riesgo de hipomagnesemia no es dependiente de la dosis. Puede suceder tanto con dosis bajas o medias (20-40 mg/día) como en 1 o 2 tomas al día^{2,6,7}. La mayoría de los pacientes (n=21, 84%) tenían manifestaciones neuromusculares, como debilidad, mareo, parestesias¹, calambres musculares⁸, espasmo carpopedal², convulsiones generalizadas^{2,5} incluso pérdida de conocimiento o tetraparesia aguda³. Además, 3 de estos pacientes tenían alteraciones electrocardiográficas: taquicardia supraventricular⁷, flúter auricular⁸ y fibrilación auricular⁴. Hoom et al⁴ describen únicamente trastornos en el ritmo cardiaco sin síntomas neuromusculares asociados. Aproximadamente una cuarta parte de todos los pacientes (n=6, 24% del total) tuvieron algún tipo de alteración electrocardiográfica. Se describen con frecuencia factores desencadenantes que contribuyen a la hipomagnesemia ([tabla 1](#)). En nuestro caso eran el uso crónico de diuréticos tiazídicos y diarrea por intolerancia a la lactosa, que son causas conocidas de hipomagnesemia por pérdidas renales y gastrointestinales.

Los casos publicados en la literatura médica describen la presencia concomitante de otros trastornos electrolíticos como hipopotasemia (n=9, cifra media 2,7 mM/l) e hipofosfatemia (n=2)^{5,8}. Todos los trabajos han comunicado la presencia de hipocalcemia secundaria (valores medios de Ca^{2+} 7,16 mg/dl).

El mecanismo de la hipomagnesemia inducida por IBP todavía no está aclarado. Schillingman et al⁹ proponen que el tratamiento con IBP induce cambios en el pH intestinal y produce una disminución en la expresión de la familia de receptores de potencial transitorio de canales de melastatina (TRPM) en individuos heterocigóticos. Recientemente se han identificado dos de estos receptores, TRPM6 y TRPM7^{9,10}, que son claves en el transporte intestinal transepitelial y tubular renal de Mg^{++} . Varios factores regulan su expresión: valores séricos de Mg^{++} , angiotensina II, aldosterona, bradicinina, estrógenos, fármacos inductores de hiperglucemia, diabetes mellitus, diuréticos, acidosis o alcalosis o inmunosupresores como tacrolimus.

En general, la recuperación completa de los trastornos hidroelectrolíticos sucedió en una media de 6 semanas (1-56 semanas). Se cambió a un anti- H_2 en casi dos tercios de los pacientes (n=18), siendo retirado el IBP como única actitud terapéutica en el resto. En conclusión, la hipomagnesemia inducida por el tratamiento prolongado con IBP es un efecto adverso de clase. Puede ser desencadenada por múltiples factores, que deben de ser considerados en cada caso individual. MacKay y Bladon¹ recomiendan realizar un control anual de iones, incluyendo K^+ , Ca^{++} y Mg^{++} en todos los pacientes que se encuentren en tratamiento con IBP. Es una alteración iónica totalmente reversible tras la retirada del IBP. Sin embargo, la mayoría de los pacientes precisan de un tiempo (varias semanas) de tratamiento con suplementos orales de Mg^{++} y Ca^{++} para la completa resolución de las anomalías electrolíticas. Los clínicos deben estar atentos a las alteraciones iónicas de pacientes que se presentan con tetania, arritmias o convulsiones de causa no aclarada y que estén en tratamiento de larga duración con IBP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Pablo Guisado Vasco por su atención y consejos en la elaboración del presente trabajo.

Bibliografía

1. MacKay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM*. 2010;103:387-95.
2. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Eng J Med*. 2006;335:1834.
3. Francois M, Lévy-Bohbot N, Caron J, Durlach V. Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: A rare case of hypomagnesemic hypoparathyroidism? *Ann d'Endocrinol*. 2008;69:446-8.
4. 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 Kid Dis*. 2010;56:112-6.
5. Broeren MAC, Geerdink EAM, Vader HL, van den Wall Bake AWL. Hypomagnesaemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Inter Med*. 2009;151:755-6.
6. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:338-41.
7. Gato Díez A, Córdoba Soriano JG, Mora Escudero I. Severe hypomagnesaemia due to long-term treatment with omeprazole. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:84-5.
8. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ*. 2008;337:425.
9. Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M, Chubanov V, Gudermann T. TRPM6 and TRPM7- gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2007;1772:813-21.
10. Kupiers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors- a review. *N J Med*. 2009;67:169-72.

Marta Cano Megías*, Rosa Álvarez Santirso,
Pedro Iglesias Lozano, Marta Carrasco De La Fuente
y Gilberto Pérez López

*Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Ramón
y Cajal, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: laurana216@hotmail.com
(M. Cano Megías).

doi:10.1016/j.endonu.2011.03.007

Ginecomastia de origen tumoral

Tumor-related gynecomastia

La ginecomastia se define como una proliferación benigna del tejido mamario en el varón y aparece como resultado de un desbalance entre la actividad estrogénica y la androgénica¹. Puede deberse a una disminución en la producción de andrógenos, un aumento en la de estrógenos o a un aumento de la conversión periférica de precursores androgénicos. El bloqueo de receptores androgénicos y la unión aumentada de andrógenos a su proteína transportadora (SHBG) son otros posibles mecanismos².

Entre sus causas menos frecuentes se encuentran los tumores testiculares, responsables aproximadamente del 2% de los casos de ginecomastia³. Se presenta un caso de ginecomastia secundaria a producción de gonadotropina coriónica (HCG) por un tumor testicular de células germinales.

Paciente varón de 27 años sin antecedentes de interés salvo fumador de 10 cigarrillos e intervenido de septoplastia. Acudió a consulta por ginecomastia bilateral dolorosa de tres meses de evolución. En la anamnesis no refería clínica de hipogonadismo asociada, modificaciones del peso corporal, empleo de fármacos ni productos cosméticos, o consumo de drogas. No había antecedentes familiares de interés.

A la exploración física se observó un fenotipo masculino normal, con adecuada distribución del vello corporal. El peso era 71,7 kg y la talla 1,71 m (índice de masa corporal 25 kg/m²) y la tensión arterial normal (130/80 mmHg). Se palpaba aumento de tejido glandular mamario bilateral, grado II, simétrico, sin nódulos y sin secreción a la expresión. No se palpaba bocio y la auscultación cardiopulmonar era normal. El abdomen era blando y depresible, sin masas ni visceromegalias. Ambos testes se encontraban en bolsa escrotal, siendo el derecho de 25 cc y el izquierdo de 15-20 cc. No se palpaban masas testiculares.

Ante ginecomastia bilateral de aparición reciente sin causa identificable se solicitó analítica que mostró concentraciones de HCG 27.703 UI/L (normal inferior a 2,5 UI/L), LH 16,2 UI/L (normal 0,87-7,6) FSH inferior a 0,1 UI/L (normal 0,7-11,1); estradiol 143 ng/L (normal 0-80); testosterona libre 53 ng/L (normal 8,8-27). El resto de analítica general, hormonas tiroideas y alfa fetoproteína fueron normales. Se solicitó ecografía testicular que describió teste derecho normal y teste izquierdo con hipogenicidad difusa, con múltiples imágenes hiperecogénicas dispersas en relación a microlitiasis. En zona media de teste izquierdo area hipoeicoica de 6 mm con márgenes mal definidos (fig. 1). Dilatación del plexo pampiniforme izquierdo en relación con varicocele. La radiografía de tórax fue normal.

Se derivó al paciente a urología realizándose orquiectomía transinguinal izquierda más colocación de prótesis testicular, sin incidencias. El TC toraco-abdomino-pélvico no mostró adenopatías ni lesiones sugestivas de enfermedad metastásica.

La anatomía patológica fue informada como tumor quemado de testículo asociado a neoplasia germinal intratubular con borde quirúrgico libre de lesión. Área blanquecina compatible con cicatriz, asociada a lesión granulomatosa con abundante reacción histiocitaria, sin células tumorales residuales, por lo que no fue posible un diagnóstico anatómopatológico definitivo. No infiltración vascular aparente. Hiperplasia de células de Leydig y litiasis intratubular.

En análisis de control tras la intervención quirúrgica, las concentraciones de HCG persistían elevadas (83.117 UI/L), por lo que se decidió en sesión multidisciplinar la necesidad de iniciar quimioterapia. Al proceder el paciente de otra comunidad autónoma, prefería continuar el tratamiento en su ciudad de origen, por lo que se contactó con su hospital de referencia para su traslado.

La ginecomastia aparece como resultado de un desbalance entre estrógenos y andrógenos. La ginecomastia fisiológica es muy frecuente en el período neonatal, la



Figura 1 Ecografía testicular que muestra lesión hipoeicoica de márgenes irregulares en testículo izquierdo, e imágenes compatibles con microlitiasis dispersas.