



CASO CLÍNICO

Hipomagnesemia grave secundaria a inhibidores de la bomba de protones, dos casos clínicos



Sofía Linares Amorós^{a,*}, Ramón Guirao Martínez^b, Andrea Bernabé Casanova^c y Sahelys Gómez Hernández^d

^a *Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España*

^b *Unidad de Corta Estancia, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España*

^c *Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España*

^d *Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España*

Recibido el 23 de marzo de 2017; aceptado el 3 de julio de 2017

Disponible en Internet el 31 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Hipomagnesemia grave;
Inhibidores de la bomba de protones;
Magnesuria

KEYWORDS

Severe hypomagnesaemia;
Proton pump inhibitors;
Magnesuria

Resumen Se describen dos casos clínicos de pacientes con hipomagnesemia grave secundaria a inhibidores de la bomba de protones. Los datos de laboratorio nos pueden ayudar a diferenciar entre la hipomagnesemia producida por pérdida intestinal de magnesio y la producida por pérdidas renales de magnesio.

La hipomagnesemia asociada al uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones es un efecto adverso que suele pasar inadvertido y que puede ocasionar manifestaciones clínicas graves, siendo conveniente realizar controles periódicos de magnesemia en pacientes que precisen de tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones, fundamentalmente en el uso concomitante de antiarrítmicos o diuréticos y en aquellos pacientes con hipocalcemia y/o hipopotasemia.

La posibilidad de este y de otros efectos adversos es un motivo más para valorar periódicamente el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a largo plazo.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Severe hypomagnesaemia secondary to proton pump inhibitors: A presentation of two cases

Abstract Two clinical cases are presented on patients with severe hypomagnesaemia induced by proton pump inhibitors. Laboratory data can help us to differentiate between hypomagnesaemia caused by intestinal loss of magnesium and the one produced by renal magnesium losses.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sofialinaresamoros@gmail.com (S. Linares Amorós).

Hypomagnesaemia associated with a prolonged use of proton pump inhibitors is an inadvertent adverse effect that can lead to severe clinical manifestations, therefore it is advisable to perform periodic monitoring of magnesium in the blood of patients who require prolonged treatment with proton pump inhibitors, especially in the concomitant use of antiarrhythmic or diuretic drugs, and in those patients with hypocalcaemia and/or hypokalaemia.

The possibility of this and other adverse effects is one more reason to periodically evaluate long-term proton pump inhibitors treatment.

© 2017 AEEM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son de los fármacos más prescritos en nuestro país. Presentan baja tasa de efectos secundarios y estos no suelen comprometer la vida del paciente; pero se han descrito, asociadas al tratamiento crónico de IBP, hipomagnesemias sintomáticas^{1,2} y en ocasiones graves³⁻⁷. Presentamos dos casos clínicos, con hipomagnesemia grave en relación con la administración crónica de IBP.

Caso 1

Mujer de 71 años que ingresa en Unidad de Corta Estancia (UCE) por náuseas, vómitos, deposiciones líquidas de 2 semanas de evolución, sensación de inestabilidad, cuadro confusional con disminución del nivel de conciencia, sensación de debilidad e hipertensión. Como antecedentes personales, destacaba tabaquismo, hipertensión, dislipemia, hipotiroidismo posquirúrgico, osteoporosis y dolor crónico en columna lumbar secundario a artrodesis. En tratamiento habitual con telmisartán/hidroclorotiazida 80/25 mg, atorvastatina 10 mg, Daflon 500, levotiroxina 75 mcg, celecoxib 200 mg, lorazepam 1 mg y pantoprazol 20 mg.

En la analítica se evidenció un calcio total de 6,9 mg/dl (valores de referencia [VR]: 8,4-10,2), calcio iónico 3,6 mg/dl (VR: 4,7-5,2), magnesio 0,3 mg/dl (VR: 1,6-2,3), PTH y fosfato normales. TAC craneal sin alteraciones.

Ante la situación clínica, la hipomagnesemia grave y la hipocalcemia se ingresa en Cuidados Intensivos donde se inició reposición intravenosa de iones mejorando los datos analíticos y la clínica. Fue dada de alta tras 6 días de hospitalización.

Un año después reingresa en UCE procedente de Urgencias donde acudió por náuseas y vómitos, acompañados de hiporexia por disgeusia, debilidad y disminución de nivel de conciencia de varios días de evolución. Al ingreso presentaba buen estado general, sensación de debilidad muscular, náuseas y alteración de gusto y olfato, resto de exploración normal. El motivo de ingreso fue por hipomagnesemia.

Revisando la historia, la paciente mantenía desde el ingreso previo magnesemia ≤ 1 mg/dl, a pesar de tratamiento continuado con lactato de magnesio 404,85 mg, 4

comprimidos/24 h; además, continuaba en tratamiento con IBP.

En la analítica en este nuevo ingreso se detectó magnesio 0,5 mg/dl, potasio 2,9 mmol/l (VR: 3,5-5,1), vitamina D (25-OH) 18,7 ng/mL (VR: 30-100), PTH y calcio normal, magnesuria indetectable, hormonas tiroideas y resto de parámetros analíticos normales.

Caso 2

Mujer de 49 años que acude a Urgencias con disminución de fuerza y temblor en ambos miembros superiores desde 48 h antes. Entre sus antecedentes personales destaca tabaquismo, hipertensión, dislipemia y pirosis. En tratamiento habitual con betahistina 8 mg, diazepam 5 mg, omeprazol 40 mg, aceclofenaco, acetato de noretisterona, barnidipino 10 mg, metformina 850 mg y atorvastatina 20 mg.

En la exploración de Urgencias destacaba la imposibilidad de elevar los brazos por encima de 90°, hiperreflexia rotuliana e inestabilidad en la marcha, siendo imposible caminar sin ayuda. El resto de la exploración fue normal. Se solicitó analítica básica, destacando un valor de potasio de 2,1 mmol/l, ingresando en UCE por hipopotasemia.

El primer día de ingreso en UCE presentaba espasmos en ambas manos (tetania) y calambres. En los valores de laboratorio destacaba un potasio de 2,5 mmol/l, calcio total de 8,2 mg/dl, calcio ionizado de 3,5 mg/dl, magnesio 0,5 mg/dl, vitamina D 13,9 ng/mL, hormonas tiroideas, PTH y fosfato normal. Los niveles de magnesio en orina fueron indetectables. Se inició la reposición de iones (sales de calcio, potasio y magnesio por vía oral) y se trasladó a hospitalización convencional con diagnóstico de hipomagnesemia con hipopotasemia e hipocalcemia secundarias y tetania por trastorno metabólico.

La paciente fue dada de alta con mejoría de los síntomas que motivaron su ingreso, manteniéndose bajos los niveles de magnesio (1,3 mg/dl). Al alta se suspendió el tratamiento con estatinas, AINE y tiazidas, manteniendo el resto de fármacos (incluyendo IBP).

Se realiza seguimiento en consultas externas a la semana del alta, con control analítico, objetivándose un magnesio de 0,8 mg/dl con magnesuria indetectable y el resto de parámetros analíticos fueron normales. Clínicamente la paciente estaba asintomática.

Resolución y evolución de los pacientes

En ambos casos, se retiró el IBP sustituyéndolo por ranitidina, ya que existen estudios que relacionan los IBP con la presencia de hipomagnesemia por disminución de absorción intestinal de magnesio. Además, se mantuvo el tratamiento con suplementos orales de magnesio y se pautó vitamina D. A las dos semanas de suspender los IBP, se realizaron controles analíticos en ambos casos, comprobándose la normalización de la magnesemia y la magnesuria. Los suplementos orales de magnesio se suspendieron tras un mes de tratamiento. Los valores analíticos se mantienen en rango de normalidad en un control realizado a los 10 meses en el primer caso y a los 7 meses en el segundo, en estos controles las pacientes permanecían asintomáticas.

Discusión

La homeostasis del magnesio depende del equilibrio entre la absorción intestinal y la excreción renal. La absorción del magnesio en el intestino se lleva a cabo por dos mecanismos de transporte diferentes⁸⁻¹¹, siendo la ruta principal de transporte de magnesio un sistema transcelular activo y saturable, que se realiza a través de un canal de transporte potencial transitorio del receptor de melastatina-6 (TRPM6) y melastatina-7 (TRPM7).

Se cree que este mecanismo de transporte activo es el que se vería afectado en los pacientes en tratamiento con IBP, bien porque los cambios del pH intestinal puedan afectar a las funciones del canal, disminuyendo sus afinidades hacia el magnesio o bien porque los pacientes susceptibles sean portadores heterocigotos de mutaciones del TRPM6/7^{9,12-14}.

La hipomagnesemia se define como una concentración plasmática menor de 1,6 mg/dl y puede acompañarse de hipopotasemia, hipocalcemia y alcalosis metabólica, lo cual puede hacer difícil distinguir las manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia de las del resto de alteraciones hidroelectrolíticas asociadas^{3,4,8,10}. Los síntomas suelen aparecer con magnesemia < 1,2 mg/dl.

Para ayudar a distinguir entre una hipomagnesemia debida a pérdidas gastrointestinales y/o déficit de absorción intestinal con el aumento de excreción renal de magnesio se tiene que realizar la cuantificación de magnesio en una muestra de orina de 24 h o calcular la fracción de excreción de magnesio en una muestra de orina obtenida al azar. Una fracción de excreción de magnesio mayor del 3% en orina reciente o más de 24 mg de magnesio en orina de 24 h indicarían pérdida renal de magnesio^{4,7,8,11}.

En los casos presentados se descartaron las pérdidas renales de magnesio, dado que los valores de magnesio en orina se mantuvieron indetectables.

Con el aporte de magnesio, la retirada de los IBP y la sustitución de estos por ranitidina se consiguió mantener la magnesemia y magnesuria en valores normales en ambos casos desde las primeras semanas y varios meses después de la retirada de los suplementos orales de magnesio. Consideramos que el principal desencadenante de la hipomagnesemia en los casos presentados ha sido el uso prolongado de IBP.

La hipomagnesemia asociada al uso prolongado de IBP es un efecto adverso que suele pasar inadvertido y que a lo

largo del tiempo puede ocasionar manifestaciones clínicas graves si esta no es corregida. En aquellos pacientes que precisen de tratamiento prolongado con IBP convendría realizar controles periódicos de magnesemia, fundamentalmente en el uso concomitante de antiarrítmicos o diuréticos y en aquellos pacientes con hipocalcemia y/o hipopotasemia^{3,15}, ya que en muchos casos no se solicita la determinación de magnesio.

Es importante la difusión de este efecto adverso para detectar los casos de hipomagnesemia en pacientes que reciben tratamiento prolongado con IBP. La posibilidad de este y de otros efectos adversos es un motivo más para valorar periódicamente el tratamiento con IBP a largo plazo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Cantillano Rodríguez SN, Casasola Vargas JC, Rivera Zetina DJ. Hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones. *Med Int Mex.* 2013;29:62-6.
2. Faulhaber GA, Ascoli BM, Lubini A, Mossman M, Rossi G, Geib G, et al. Serum magnesium and proton-pump inhibitors use: a cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:276-9.
3. Florentin M, Elisaf MS. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World J Nephrol.* 2012;1:151-4.
4. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ.* 2008;337:173-5.
5. Martínez Faedo C, Bellido Castañeda V, Riestra Fernández M. Severe hypomagnesemia refractory to oral supplementation associated to omeprazole treatment. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:463-5.
6. Rodríguez Ortega P, Rebollo Pérez I, Lainez López M, Roldán Mayorga E, Hernández Lavado R, Creagh Cerquera R. Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism induced by omeprazole. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:156-7.
7. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int.* 2013;83:553-6.
8. Pérez González E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Homeostasis del magnesio: etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrología.* 2009;29:518-24.
9. Fernández-Fernández FJ, Sesma P, Caínzos-Romero T, Ferreira L. Hypomagnesemia related to the use of omeprazole with negative result for mutation in the TRPM6 gene. *Med Clin (Barc).* 2011;137:188-9.
10. Rondon-Berrios H. Hipomagnesemia. *An Fac Med Lima.* 2006;67:38-48.
11. Rodríguez EM, Díaz Romero C. Excreción urinaria de sodio, potasio, calcio y magnesio en individuos sanos. *Química Clínica.* 1996;15:13-21.

12. García FB, Sanchez I, Arrieta F, Calañas A, Botella-Carretero JI, Zamarron I, et al. Short bowel syndrome cause of hypomagnesaemia importance of its diagnosis and treatment. *Nutr Hosp.* 2014;29:456–9.
13. Cano Megías M, Álvarez Santirso R, Iglesias Lozano P, Carrasco de La Fuente M, Pérez López G. Hypomagnesemia induced by proton pump inhibitors, diarrhea, and lactose intolerance. *Endocrinol Nutr.* 2011;58: 550–4.
14. Thongon N, Penguy J, Kulwong S, Khongmueang K. Omeprazole suppressed plasma magnesium level and duodenal magnesium absorption in male Sprague-Dawley rats. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2016;468(11–12):1809–21.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2011 [consultado 28 Abr 2014]. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Disponible en:<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH.27-2011.pdf>.