

## Hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones

Sergio Naun Cantillano Rodríguez,\* Julio César Casasola Vargas,\*\* Dante Jesús Rivera Zetina\*\*\*

### RESUMEN

Con el uso a gran escala de los inhibidores de bomba de protones aparecieron sus efectos adversos inesperados. Hace poco se publicaron los reportes de casos de hipomagnesemia grave por inhibidores de bomba de protones, que produce hipocalcemia, hipokalemia e hipoparatiroidismo que originan manifestaciones clínicas que ponen en peligro la vida de los pacientes. La causa de la hipomagnesemia parece ser una alteración en la absorción intestinal inducida por el consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones. Éste es un efecto adverso desconocido por los clínicos y, por lo tanto, pasa inadvertido como causa de hipomagnesemia. El diagnóstico requiere alto grado de sospecha clínica. En pacientes en tratamiento con inhibidores de bomba de protones deben vigilarse las concentraciones séricas de magnesio.

**Palabras clave:** hipomagnesemia, inhibidores de bomba de protones, hipoparatiroidismo, hipocalcemia, hipocaliemia.

**E**n todo el mundo, los inhibidores de bomba de protones se han convertido en una de las clases más recetadas de fármacos. En el Reino Unido, en el año 2006, los gastos por este medicamento fueron de

\* Médico residente del cuarto año de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ISSEMYM, Ecatepec, Estado de México.

\*\* Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología. Servicio de Reumatología, Hospital General de México OD y Centro Médico ISSEMYM, Ecatepec, Estado de México.

\*\*\* Médico especialista en Medicina Interna y Geriátrica, profesor titular del curso de especialidad en Medicina Interna, Centro Médico ISSEMYM Ecatepec, Universidad Autónoma del Estado de México. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Centro Médico ISSEMYM Ecatepec, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Sergio Naun Cantillano Rodríguez. Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ISSEMYM Ecatepec. Avenida del trabajo s/n, Ecatepec de Morelos 55000, Estado de México. Correo electrónico: sergiocantillano1@hotmail.com. Recibido: 5 octubre 2012. Aceptado: diciembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Cantillano-Rodríguez SN, Casasola-Vargas JC, Rivera-Zetina DJ. Hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones. Med Int Mex 2013;29(1):62-66.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

### ABSTRACT

With the widespread use of proton pump inhibitors (PPIs) have appeared unexpected effects adverse. Recently there have been case reports of severe hypomagnesaemia associated with PPIs with producing of hypokalemia, hypocalcaemia and hypoparathyroidism leading to clinical manifestations endanger life of the patients. The cause of hypomagnesaemia seems to be an alteration in the intestinal absorption induced by prolonged use of PPIs. This is an unknown adverse effect by clinicians and therefore goes unnoticed as the cause of hypomagnesaemia. The diagnosis requires a high degree of clinical suspicion. It should monitor serum magnesium levels in patients treated which PPIs.

**Key words:** Hypomagnesaemia, Proton pump inhibitors (PPIs), Hypokalemia, Hypocalcaemia, Hypoparathyroidism.

425 millones de libras y de siete mil millones de libras en todo el mundo.<sup>1</sup> Hollinworth y su grupo reportaron que la prescripción de inhibidores de bomba de protones se incrementó en más de 1300% en Australia entre 1995-2006.<sup>2</sup>

Con la amplia prescripción de estos fármacos aparecieron sus efectos adversos que no se detectaron en los estudios clínicos, que son notables no sólo por ser inesperados sino también por el largo tiempo que transcurrió hasta que salieron a la luz. La hipomagnesemia es uno de esos efectos adversos.

La repercusión de la hipomagnesemia asociada con los inhibidores de bomba de protones se reportó recientemente en series de casos en los que el espectro de alteraciones va desde una forma asintomática hasta manifestaciones clínicas graves, como convulsiones y arritmias cardíacas.<sup>3-5</sup>

### Magnesio: metabolismo y homeostasis

La mayor parte del magnesio se encuentra en la fase mineral del hueso (aproximadamente 600 mmol en el adulto) o dentro de las células de tejidos blandos (alrededor de 400 mmol). Dentro de las células, el magnesio es un cofactor de alrededor de 300 reacciones enzimáticas que afectan

el control del calcio y los canales de potasio, la estabilización de la membrana y la excitabilidad neuromuscular, la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y la fosforilación oxidativa.<sup>6</sup>

Menos de 0.5% del magnesio corporal total se encuentra en el plasma (casi 2.5 mmol). Del magnesio plasmático, 60% se encuentra en forma ionizada, 15% formando complejos con citrato, fosfato o bicarbonato y 25% está unido a proteínas. La homeostasis del magnesio está determinada por el equilibrio entre la absorción intestinal del magnesio disponible en la dieta y la excreción urinaria de magnesio.<sup>7</sup> (Figura 1)

El magnesio se encuentra en muchos alimentos, incluidos los vegetales verdes y los productos de carne.<sup>8</sup> La ingesta diaria de magnesio elemental tiene rangos de 13-17 mmol (1 mmol=24 mg), con una media de 12 mmol.<sup>6</sup>

### Absorción intestinal

De la ingestión diaria de aproximadamente 12 mmol, alrededor de la mitad se absorbe en el intestino delgado. El porcentaje de magnesio absorbido puede aumentar a 80% cuando la dieta es deficiente o las concentraciones plasmáticas son bajas y disminuir hasta 20% cuando el contenido de magnesio en la dieta es alto o las concentraciones plasmáticas son altas. En consecuencia, la absorción de magnesio está controlada por factores que responden apropiadamente al contenido de magnesio de la dieta y a la concentración plasmática del mismo.<sup>6</sup>

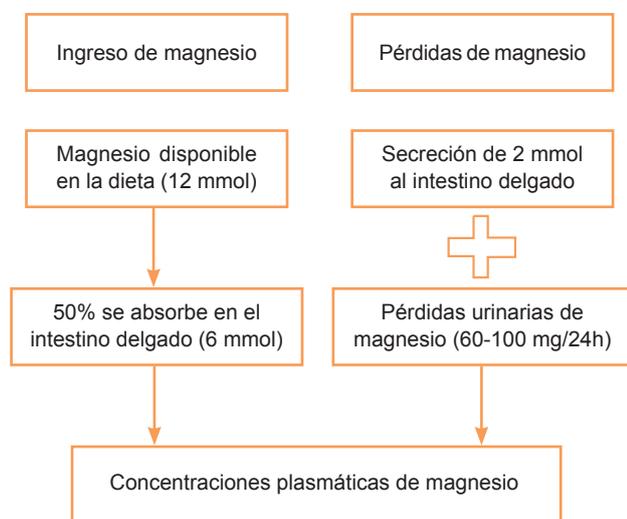


Figura 1. Homeostasis del magnesio

En el intestino existen dos sistemas de transporte separados:<sup>7</sup> 1) El sistema de transporte transcelular activo, saturable a bajas concentraciones intraluminales. El transporte del lumen hacia las células epiteliales es mediado por el receptor de potencial transitorio de melastina (TRPM).<sup>6,7</sup> El transportador responsable del movimiento de magnesio desde las células epiteliales hacia la sangre todavía no se conoce.<sup>9</sup> Cuando la ingestión de magnesio es normal este proceso representa 30% de la absorción, pero esta proporción se incrementa con la ingesta baja de magnesio.<sup>9</sup> 2) La vía paracelular pasiva a través de las uniones adherentes entre los enterocitos que hacen un sello entre las superficies luminal y mucosa. Este sistema es responsable de 70% de la absorción de magnesio.<sup>6</sup> Las uniones adherentes del intestino son relativamente permeables en relación con otras superficies epiteliales.<sup>10</sup> La tasa de absorción a través de este proceso es dependiente del voltaje eléctrico transepitelial (casi siempre + 5 mv) y el gradiente de concentración (típicamente 1-5 mmol/L en el lumen y 0.5-0.7 mmol/L de magnesio no unido a proteínas en la sangre). El porcentaje de magnesio absorbido por este sistema se incrementa en forma lineal a la cantidad de magnesio ingerido.<sup>6</sup>

Un aproximado de 2 mmol al día se secretan a la luz intestinal; así, la absorción intestinal diaria neta es de 4 mmol.<sup>6</sup>

### Manejo renal del magnesio

El magnesio ionizado y la fracción que forma complejos con fosfato, bicarbonato y citrato se filtran en el glomérulo renal. En adultos sanos se filtran, aproximadamente, 100 mmol al día, 15-20% del magnesio filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, pero la mayor parte (aproximadamente 70%) se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, por un proceso paracelular pasivo, impulsado por un gradiente electroquímico positivo en el lumen.<sup>11</sup>

La excreción urinaria final de magnesio está determinada por la reabsorción transcelular activa de magnesio en el túbulo contorneado distal. Éste, es un proceso de varias etapas con paso de magnesio a través de la membrana luminal por los canales epiteliales TRPM6 y TRPM7, difusión citosólica y, después, expulsión activa a través de la membrana basolateral. Entre 3-5% del magnesio filtrado aparece finalmente en la orina. El riñón tiene un límite máximo para la reabsorción tubular arriba del cual todo el magnesio filtrado se excreta.<sup>7</sup> Éste constituye un

mecanismo fundamental para evitar la sobrecarga de magnesio cuando se administra en grandes cantidades por vía parenteral.

Existen mecanismos homeostáticos claros para la regulación del equilibrio del magnesio, aunque los sensores de magnesio aún no se conocen. El riñón es el órgano primario de la regulación fina de la homeostasia del magnesio. En tiempos de pérdida de magnesio, el riñón puede reducir la excreción a menos de 1 mmol al día.<sup>7</sup>

El magnesio puede regular la secreción de hormona paratiroidea. Ésta la estimuló la hipomagnesemia moderada y se suprime por hipermagnesemia. Paradójicamente, la hipomagnesemia grave inhibe la secreción de hormona paratiroidea e induce resistencia a su acción en el órgano diana (hipoparatiroidismo hipomagnesémico).<sup>12,13</sup>

### Hipomagnesemia

La hipomagnesemia puede surgir por aporte insuficiente en la dieta, absorción intestinal inadecuada, pérdidas urinarias excesivas o por redistribución entre los espacios intracelular y extracelular.<sup>8</sup>

La hipomagnesemia en adultos suele ser una enfermedad adquirida, pero hay un número de alteraciones genéticas raras que modifican el manejo renal del magnesio.<sup>14</sup>

Los síntomas atribuibles a la hipomagnesemia no ocurren hasta que las concentraciones plasmáticas son inferiores a 1.2 mg/dL. Los síntomas incluyen: anorexia, náusea, temblor, apatía, depresión, agitación, confusión y arritmias cardíacas graves. Los pacientes con hipomagnesemia grave tienen de forma concomitante hipocalcemia e hipocalcemia.<sup>8</sup>

El efecto de la hipomagnesemia en la excitabilidad de células nerviosas y musculares parece no ser directo, pero mediado por inhibición de la bomba Na-K ATPasa dependiente de magnesio en la membrana celular. Al inhibirse la bomba Na-K ATPasa el potasio no ingresa a la célula y se pierde hacia el líquido extracelular y luego por la orina es desechado en los depósitos corporales.<sup>8</sup> La hipocalcemia se desarrolla con hipomagnesemia grave y prolongada, principalmente debido a disminución de la secreción de hormona paratiroidea y resistencia a su efecto.

Con la aparición de la hipocalcemia pueden ocurrir: debilidad muscular, temblor, tetania, delirium, convulsiones y coma.<sup>8</sup>

### Prevalencia de hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones

La prevalencia de hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones se desconoce. En virtud de la alta prescripción de estos fármacos quizá el síndrome de hipomagnesemia grave, hipocalcemia e hipokalemia no es frecuente. En el año 2006 Epstein y su grupo<sup>3</sup> realizaron el primer reporte de hipoparatiroidismo hipomagnesémico asociado con inhibidores de bomba de protones y, desde entonces, el número de notificaciones de eventos adversos y casos publicados en las revistas se ha incrementado.

La mayoría de los casos publicados se caracterizan por síntomas asociados con la hipocalcemia e hipocalcemia. De tal forma que estos pacientes quizá cursan con hipomagnesemia leve de forma inicial y con el transcurso del tiempo, al profundizarse y prolongarse esta alteración, resultan con hipocalcemia e hipocalcemia, con las manifestaciones clínicas asociadas que permiten establecer el diagnóstico. Es posible que los casos graves sólo representen la punta del iceberg y el número de casos de hipomagnesemia leve y asintomática sea mayor.<sup>3</sup>

Los médicos fallan al establecer el diagnóstico de hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones debido al desconocimiento de esta complicación. Muchos pacientes tienen hipomagnesemia por varios años y múltiples hospitalizaciones hasta que se establece la relación con los inhibidores de bomba de protones.<sup>3,15,16</sup>

La hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones es un efecto de clase y no de algún fármaco en particular. Epstein y sus colaboradores reportaron el caso de una mujer de 51 años de edad en tratamiento con omeprazol 40 mg al día durante más de un año y que tuvo hipomagnesemia grave. Las concentraciones séricas de magnesio se normalizaron al suspender el omeprazol; sin embargo, varios meses después se prescribió otro inhibidor de bomba de protones (esomeprazol), y volvió a disminuir la concentración plasmática de magnesio.<sup>3</sup>

### Características clínicas

La edad al diagnóstico es de 51-81 años.<sup>3-5,15,16</sup> La duración prolongada del tratamiento es común, muchos de los pacientes son tratados con inhibidores de bomba de protones durante cinco años e, incluso por más de 10 años; sin embargo, se han descrito casos después de sólo un año de tratamiento.<sup>3,17</sup>

Un alto grado de apego al tratamiento parece ser un factor de riesgo de hipomagnesemia.<sup>15</sup> Ninguna indicación de inhibidores de bomba de protones está particularmente asociada con hipomagnesemia. No está clara la relación de la dosis del fármaco con la hipomagnesemia; sin embargo, se sugiere que la probabilidad es mayor con dosis altas. Una paciente con síndrome de Zollinger Ellison en tratamiento con pantoprazol 160 mg al día durante dos años no tuvo ninguna complicación aparente; sin embargo, dos meses después de ingresar a un protocolo de estudio con tratamiento con esomeprazol 240 mg/día resultó con hipomagnesemia grave.<sup>18</sup>

El cuadro clínico incluye un espectro de manifestaciones que va desde una forma asintomática hasta arritmias cardíacas graves que dependen de la magnitud de la hipomagnesemia y de la asociación con hipocalcemia e hipocalemia. Puede haber fatiga, parestesias, convulsiones, ataxia, delirium, desorientación, espasmo carpopedal, síntomas gastrointestinales y arritmias cardíacas graves.<sup>3-5,17</sup>

Algunos pacientes tienen condiciones que pueden contribuir al surgimiento de hipomagnesemia, como: consumo de diuréticos, gastroenteritis bacteriana, linfangiectasia intestinal, cirugía intestinal previa; sin embargo, en la hipomagnesemia secundaria a inhibidores de bomba de protones las concentraciones plasmáticas de magnesio vuelven a lo normal hasta que se suspende el fármaco.<sup>5</sup>

### Hallazgos bioquímicos

Las concentraciones plasmáticas de magnesio en pacientes sintomáticos con hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones se ubican entre 0.12 mg/dL y 0.85 mg/dL. Estos valores, excepcionalmente bajos, son raros en adultos, salvo en pacientes críticamente enfermos con sepsis grave, posterior a quimioterapia con platino y después de cirugía intestinal mayor.<sup>17</sup>

La concentración de magnesio eritrocitario también es baja.<sup>19</sup> Además de la hipomagnesemia, los pacientes comúnmente tienen hipocalcemia e hipocalemia. La concentración plasmática de hormona paratiroidea suele ser detectable, pero anormalmente baja considerando la hipocalcemia.<sup>3,16,17</sup> En estos tiempos de sobreprescripción de inhibidores de bomba de protones, los pacientes que reciben diagnóstico de hipoparatiroidismo idiopático deben interrogarse acerca del consumo de fármacos.

Las concentraciones urinarias de magnesio son uniformemente bajas debido a la baja carga de magnesio filtrado

y a la retención apropiada del mismo en los riñones.<sup>3-5,16</sup> Un estudio reportó que menos de 30% de una carga de magnesio administrada por vía intravenosa apareció en la orina de dos pacientes con hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones, lo que sugiere tenían pérdida corporal grave de magnesio pero funcionamiento renal adecuado.<sup>17</sup>

### Posibles causas

Los inhibidores de bomba de protones pueden originar hipomagnesemia mediante la inhibición del transporte de magnesio en el intestino, aunque el mecanismo patogénico no ha sido bien dilucidado. Hay dos sistemas de transporte para la absorción de magnesio en el intestino: uno paracelular pasivo y otro transcelular activo. Este último es dependiente de los canales TRPM6 y TRPM7. El hecho de que la complementación con dosis altas de magnesio (30-50 mmol al día) puede aumentar suficientemente las concentraciones plasmáticas de magnesio, como para aliviar los síntomas mientras el paciente sigue tomando inhibidores de bomba de protones, a pesar de no recuperar las concentraciones normales, sugiere que el mecanismo de transporte paracelular pasivo está íntegro en estos pacientes y que existe una alteración en el mecanismo de transporte activo.<sup>20</sup> La actividad de los canales TRPM6 se potencia por los protones<sup>21</sup> y consumo de los inhibidores de bomba de protones, al disminuir el pH intraluminal podría dificultar la absorción intestinal de magnesio. Algunos autores han hipotetizado la posibilidad de que pudiera existir una mutación heterocigota del gen TRPM6 en los pacientes con hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones;<sup>4</sup> sin embargo, Fernández-Fernández y sus coautores comunicaron un caso en el que la secuenciación de este gen no mostró mutaciones.<sup>20</sup> Otra posibilidad es que la acidez gástrica ayuda a mantener el magnesio en forma ionizada, facilitando la absorción; así, la hipoclorhidria inducida por los inhibidores de bomba de protones podría alterar la disponibilidad de magnesio ionizado.<sup>5,22</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de urgencia en los casos graves consiste en reponer el magnesio. En pacientes con función renal normal un régimen intravenoso típico de reposición de magnesio es la infusión de 1-2 gramos de sulfato de magnesio (4-8 mmol de magnesio elemental) en un lapso de 30 a 60 minutos. Después de esto pueden administrarse 4-8

mmol de magnesio elemental en 6 a 8 horas y repetirse si fuera necesario. Se recomienda limitar el reemplazo de magnesio intravenoso a menos de 50 mmol en 24 horas.<sup>8</sup> En los pacientes con hipocalcemia e hipocalcemia es necesario administrar suplementos de estos iones por vía oral o intravenosa dependiendo de la gravedad del cuadro clínico.<sup>3-5</sup>

El paso más importante es suspender los inhibidores de bomba de protones y sustituirlos por antagonistas de receptores H2 de histamina (ARH2). Con el retiro de los inhibidores de bomba de protones las concentraciones plasmáticas de magnesio regresan a lo normal en todos los casos.<sup>3-5,16,17</sup> En pacientes que deban continuar con inhibidores de bomba de protones porque sus síntomas gástricos no son adecuadamente controlados con ARH2, la suplementación oral con dosis altas de magnesio puede elevar las concentraciones plasmáticas hasta valores que permitan evitar los síntomas.<sup>20</sup> Otra opción es administrar inhibidores de bomba de protones de baja potencia, como pantoprazol<sup>22</sup> en días alternos con ARH2 junto con la complementación oral de magnesio.<sup>4,20</sup>

## CONCLUSIÓN

La hipomagnesemia asociada con inhibidores de bomba de protones es un efecto adverso que a menudo pasa inadvertido y que puede producir manifestaciones clínicas graves. Los pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia, disminución de excreción renal de magnesio y valores normales de PTH deben ser interrogados acerca del tratamiento con inhibidores de bomba de protones. En la época actual, de extenso consumo de inhibidores de bomba de protones, algunas veces innecesario, deben vigilarse las concentraciones plasmáticas de magnesio y calcio de los pacientes tratados con estos fármacos.

## REFERENCIAS

1. Forgacs I, Loganayagan A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2-3.
2. Hollinworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010. doi: 10. 1002/pds 1969.
3. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006; 355: 1834-1836.
4. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010; 103: 387-395.
5. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008; 337: a425.
6. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:230-235.
7. Quamme GA, Schlingmann KP, Konrad M. Mechanisms and disorders of magnesium metabolism. In: Herbert SC, Alpern RJ, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*, 4<sup>th</sup> ed. San Diego: Elsevier, 2007;1747-1768.
8. Sue DY, Bongard FS. Líquidos, electrolitos y equilibrio ácido base. Editor, Morales Saavedra JL. *Diagnóstico y tratamiento en cuidados intensivos*. 3<sup>a</sup> ed. México: Manual Moderno, 2009;51-54.
9. Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M, et al. TRPM6 and TRPM7-gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772: 813-821.
10. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 403-429.
11. Rose BD, Post TW. Asa de Henle y mecanismos contracorrente. Editores, Rose BD and Post TW. *Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido base*. 5<sup>a</sup> ed. Madrid: Marban, 2005;112-116.
12. Allgrave J, Adami S, Fraher L, Reuben A, O' Riordan JL. Hypomagnesaemia: studies of parathyroid hormone secretion and function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:435-449.
13. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistant in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5:209-224.
14. Dimke H, Hoenderop JG, Bindels RJ. Hereditary tubular transport disorders: implications for renal handling of Ca 2+ and Mg 2+. *Clin Sci (London)* 2010;118:1-18.
15. Weber T, Moreira GA. Hypomagnesaemia and proton pump inhibitors. Below the tip of the iceberg. *Arch Inter Med* 2011;35 112-117.
16. Basterra-Gortari FJ, Goñi Iriarte MJ, García M, Iriarte Beroiz A. hipoparatiroidismo hipomagnesemico asintomático inducido por pantoprazol. *Med Clin (Barc)* 2011;137(11): 522-525.
17. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 338-341
18. Metz DC, Stosek MB, Ruzsniwsky P. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison Syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2648-2654.
19. François M, Levy-Bohbot N, Caron J, Durlach V. Chronic use of proton pump inhibitors: a rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism? *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69: 446-448.
20. Fernández - Fernández FJ, Sesma P, Cainzos-Romero T, Ferreira L. Hipomagnesemia asociada a tratamiento con omeprazol y test genético negativo para mutación en TRPM6. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137:188-191.
21. Hoenderop JG, Bindels RJ. Calcitropic and magnesiotropic TRP channels. *Physiology (Bethesda)*. 2008; 23:32-40.
22. Mulin JM, Valenzano MC, Whitby M et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1317-1325.
23. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferein T, et al. Relative potency of proton pump inhibitors-comparison of effects on intragastric PH. *EUR J Clin Pharmacol* 2009; 65: 19-31.