

HIPOMAGNESEMIA SECUNDARIA A LA UTILIZACIÓN DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES ASOCIADA A HIPOPARATIROIDISMO. A PROPÓSITO DE UN CASO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Olavegogeoascoechea PA, Castro ML. Hipomagnesemia secundaria a la utilización de inhibidores de la bomba de protones asociada a hipoparatiroidismo. A propósito de un caso. *Rev Arg Med* 2022;10[1]:69-72
<http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/694>

Recibido: 19 de noviembre de 2021.

Aceptado: 10 de diciembre de 2021.

¹ Departamento de Salud Colectiva, Universidad Nacional del Comahue. Sanatorio Río Negro, Cipolletti, Río Negro.

² Departamento de Salud Colectiva, Universidad Nacional del Comahue. Sanatorio Río Negro, Cipolletti, Río Negro.

HYPOMAGNESEMIA ASSOCIATED WITH HYPOPARATHYROIDISM SECONDARY TO PROTON PUMP INHIBITOR'S USE. A CASE REPORT

Pablo A. Olavegogeoascoechea,¹ Martín L. Castro²

RESUMEN

La asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y el desarrollo de hipomagnesemia se encuentra descrita de manera controvertida en la literatura. El caso presentado muestra la causalidad entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (efecto de clase) y el desarrollo de hipomagnesemia. En la evolución del paciente, las variables confundidoras se mantienen constantes, por lo que el uso de los inhibidores de la bomba de protones aparece como variable independiente de riesgo para el déficit de magnesio. Es probable que la individualización de los pacientes con más riesgo –los mayores de 70 años, las del sexo femenino, aquellos con diabetes, quienes tienen un uso concomitante de los diuréticos (especialmente las tiazidas), trastornos gastrointestinales que producen malabsorción– sea adecuada para planificar el seguimiento de los valores de magnesio plasmático.

PALABRAS CLAVE. Hipomagnesemia, hipoparatiroidismo, inhibidores de la bomba de protones, IBP, hipoparatiroidismo.

ABSTRACT

The association between the use of proton pump inhibitors (PPI) and the development of hypomagnesemia is described controversially in the literature. The case presented shows the causality between the PPI use (class effect) and the development of hypomagnesemia. In the patient's evolution, the confounding variables remain constant, so the use of PPI like pantoprazole and omeprazole appears as an independent risk variable for the development of magnesium deficiency. It is likely that the individualization of patients at higher risk –like those older than 70 years, female gender, prior diabetes diagnosis, those with concomitant use of diuretics (especially thiazides) or with gastrointestinal disorders that produce malabsorption– would be adequate for monitoring magnesium plasmatic levels.

KEY WORDS. Hypomagnesemia, hypoparathyroidism, proton pump inhibitors, PPIs, hypoparathyroidism.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

Pablo A. Olavegogeoascoechea. 9 de Julio 131, Cipolletti, Río Negro. Correo electrónico: polavego@gmail.com. Tel.: 11-2319-8657.

Introducción

La prevalencia de hipomagnesemia en la población general es desconocida (1); no obstante, en los pacientes hospitalizados varía entre el 10% y el 65% según la gravedad o comorbilidades (2). Los síntomas asociados a la deficiencia de magnesio (Mg) son, entre otros, debilidad muscular, astenia, incontinencia, caídas, arritmias, convulsiones y tetania (3).

El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se inició en la década de 1980 y continúa hasta la actualidad (4), con un incremento sostenido en su utilización y un mejoramiento en el perfil de potencia y seguridad (5). No obstante, hay reportes de casos de la asociación de los IBP y la hipomagnesemia (6), más allá de la molécula utilizada (7). Así, las sugerencias aparecen con cierta controversia en relación con la asociación descrita y al proceder en caso de utilizar los IBP y el seguimiento de los niveles plasmáticos de Mg (8-10).

Descripción del caso

Un paciente varón de 74 años se presentó en un consultorio externo por trastornos en la marcha desde tres meses antes de la consulta y se agregaba incontinencia urinaria en el último mes. También tuvo episodios de vértigo periférico que, asimismo, se autolimitaban a esos últimos tres meses.

Los antecedentes patológicos incluían: cáncer de vejiga (neovejiga, 2002), enfermedad arterial periférica y aneurisma de aorta abdominal (endoprótesis, 2009), diabetes tipo 2 (desde 2001) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (+20 años). Tabaquista. No tenía historia reciente de vómitos o diarrea, tampoco de alcoholismo ni uso de diuréticos o laxantes. Se realizaron endoscopias digestivas alta y baja que no mostraron hallazgos relevantes. Por más de diez años el paciente fue tratado con pantoprazol (40 mg/día) por el uso de AAS 100 mg/día y episodios de epigastalgia. Otras medicaciones: cilostazol 100 mg/día, metformina 1 g/dos veces por día (adherencia baja) y atorvastatina 20 mg/día.

En el examen físico mostró: TABD: 120/80 MMHG, FC: 110/min regulares. Soplo carotídeo derecho. Aumento del diámetro anteroposterior del tórax. Ruidos cardíacos normales. Abdomen con cicatriz mediana infraumbilical; el resto s/p. Edemas 2/6 en MMII. Pulsos débiles en MMII con frialdad de extremidades. Reflejos osteotendinosos presentes y normales, sensibilidad propioceptiva presente. Sin signos vestibulares ni cerebelosas, sin rigidez. Sin déficit motor. Fuerza muscular: grado 3 (escala de Daniels). ECG: RS, FC: 105 x min. PQ: 120 ms. Eje: HBAI. QT: 320 ms, STT s/p.

Los exámenes complementarios mostraron: hipomagnesemia (6 mg/l [VN: 16-26 mg/l]), normocalemia, función

renal normal, calcemia iónica normal. Albumina sérica normal. Magnesio en orina: dentro de un rango normal. Función tiroidea normal.

Se indica abandono de pantoprazol y reemplazo por famotidina, además de suplemento de magnesio 220 mg/día por vía oral (el paciente se negó a recibir por vía IV). Diez días después el paciente refirió mejoría en la marcha y menor frecuencia y volumen de incontinencia urinaria. Magnesemia de 10 mg/l. A los 30 días, con los síntomas resueltos y niveles normales de magnesio en plasma (18 mg/l), se indicó suspender el suplemento.

Doce meses más tarde, el paciente regresó con la misma sintomatología. Había suspendido la famotidina y la reemplazó por omeprazol 20 mg/día los diez meses previos a la consulta. Los exámenes bioquímicos mostraron: hipomagnesemia (4 mg/l), normocalemia, función renal normal, calcemia iónica normal. PTH <6 pg/ml (VN: 15-65 pg/ml), vitamina D: 58,6 ng/ml (VN: >30,0 ng/ml). Magnesio en orina: dentro del rango normal. Función tiroidea normal. Se indicó que abandonara el IBP y lo reemplazara por famotidina, suplemento de magnesio (220 mg/día). En el control a los 15 días, se habían resuelto los síntomas y el magnesio en plasma fue de 15 mg/l (ver la línea temporal en la Fig. 1 y los niveles plasmáticos en la Fig. 2). Se indicó continuar con el suplemento por 14 días y luego suspender, y se le recomendó no utilizar ningún IBP en adelante.

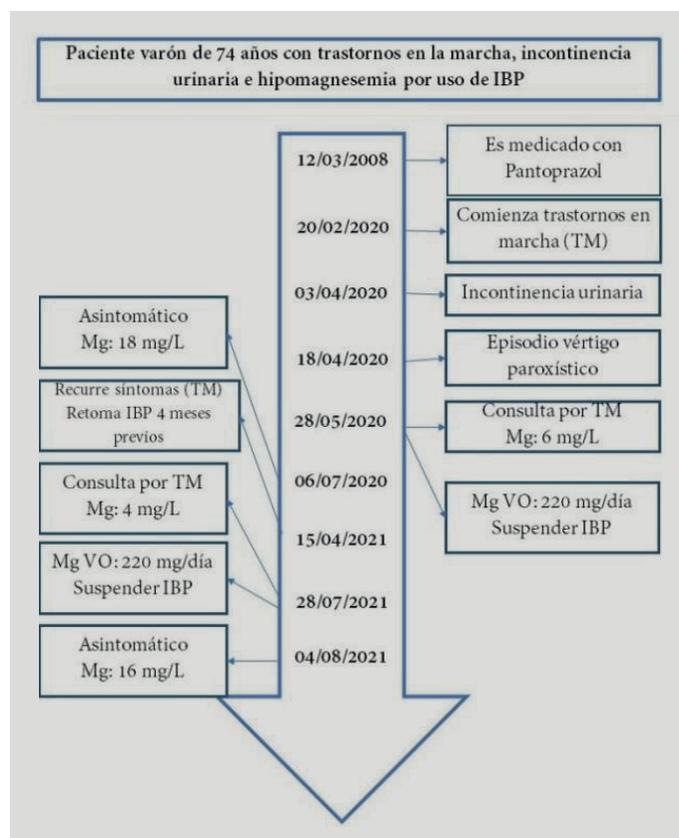


Figura 1. Línea de tiempo.

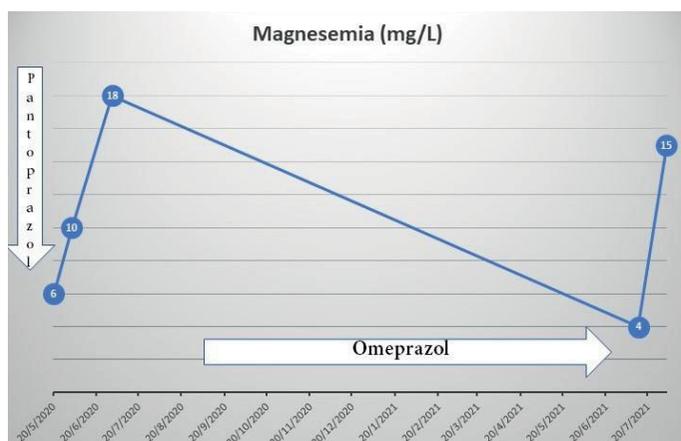


Figura 2. Niveles plasmáticos de magnesio en función del tiempo y el uso de IBP.

Discusión

Si bien la asociación entre la hipomagnesemia y el uso de IBP está documentada (8,10), la controversia existe. En nuestro caso, se puede observar la causalidad entre el uso de los IBP y la hipomagnesemia, máxime porque el paciente no muestra ninguna modificación en las variables confundidoras en relación con la hipomagnesemia (diabetes y uso de insulina, insuficiencia cardíaca, hipocalcemia, uso de diuréticos, diarrea, desnutrición, insuficiencia renal, hipocalcemia) (11), sólo se introduce y retira el uso de IBP en distintos períodos de tiempo. Como se observa en la figura 2, el uso de IBP se relacionó con el descenso de Mg plasmático y la suspensión de los mismos al ascenso. También se observa que el resultado sería un efecto de clase y no de droga. El hallazgo de una concentración baja de Mg urinario aboga por la teoría de que los IBP alterarían la absorción del ion Mg y no una pérdida urinaria del mismo (12).

Nuestro paciente tiene dos factores de riesgo, la edad mayor a 70 años y el diagnóstico de diabetes, que podríamos asumir como predictores de hipomagnesemia. En la mayoría de los estudios publicados, el promedio de edad de pacientes es de aproximadamente $67,94 \pm 10,91$ años (rango: 40-81 años); la prevalencia es mayor en mujeres (73%) (se desconoce el motivo de esta asociación) (6,13-18); la presencia de diabetes es mayor en los pacientes con hipomagnesemia y también el uso concomitante de diuréticos, en especial las tiazidas. Estos hallazgos contrastan con el estudio de Kim y colaboradores (19), donde los predictores del desarrollo de hipomagnesemia en pacientes que ingieren IBP fueron: el uso mayor a 1 año, la edad menor a 45 años y el uso concomitante con cisplatino. Los estudios publicados incluyen bases de datos o mediciones de Mg al ingreso hospitalario, excepto algunos como el estudio de Kuipers y colaboradores (7), donde con un diseño de caso n-1 (20) se demuestra la clara asociación de la introducción de IBP y la hipomagnesemia, similar a la secuencia mostrada en el caso presentado. La asociación de hipoparatiroidismo está demostrada (18), y no se puede dilucidar claramente la contribución en el cuadro clínico ya que en algunos casos se asoció a hipocalcemia, y no en otros casos, como en el nuestro. En 2006, Epstein y colegas (18) comunicaron la asociación del uso de IBP y la hipomagnesemia; en 2011 la Administración de Drogas y Alimentos estadounidense (FDA) reconoció la asociación (21), sin individualizar claramente los grupos de mayor riesgo. En términos generales, el uso de IBP incrementa el riesgo de hipomagnesemia entre 1,43 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,08-1,88 y 1,63 (IC del 95%, 1,14-2,23) según la calidad de los estudios (22); además, la edad mayor a 65-70 años, el sexo femenino (condición no excluyente), el diagnóstico de diabetes y el uso concomitante con diuréticos parecieran ser predictores de una población más expuesta. **RAM**

Referencias bibliográficas

1. Biyik M, Solak Y, Ucar R, et al. Hypomagnesemia among outpatient long-term proton pump inhibitor users. *Am J Ther* 2017;24:e52-e55
2. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1616-22
3. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010;103:387-95
4. Walan A. Clinical perspectives of drugs inhibiting acid secretion-H⁺K⁺-ATPase inhibitors. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 21(suppl. 125):50-4
5. Savarino V, Marabotto E, Furnari M, et al. Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety – a narrative review. *Dig Liver Dis* 2020;52:842-52
6. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, et al. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008;337:173-5
7. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. *Neth J Med* 2009;67:169-72
8. Park CH, Kim EH, Roh YH, et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e112558
9. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:405-13
10. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15011
11. Gau JT, Yang YX, Chen R, et al. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesaemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:553-9
12. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 2013;83:553-6
13. Gandhi NY, Sharif WK, Chadha S, et al. A patient on long-term proton pump inhibitors develops sudden seizures and encephalopathy: an unusual presentation of hypomagnesaemia. *Case Rep Gastrointest Med* 2012. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/632721>
14. Yetkin DO, Melek K, Mehtap T. Hypocalcemia and hypomagnesemia due to long term omeprazole treatment. *Acta Endo (Buc)* 2014;10:699-704
15. Arulanantham N, Anderson M, Gittoes N, et al. A 63-year-old man with hypomagnesaemia and seizures. *Clin Med (Lond)* 2011;11:591-3
16. Swaminathan K. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemic hypoparathyroidism. *Indian J Pharmacol* 2015;47:330-1
17. Almoussa M, Goertzen A, Brauckmann S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hypomagnesemia: a case report and literature review. *Case Rep Med* 2018. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1980638>
18. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6
19. Kim S, Lee H, Park CH, et al. Clinical predictors associated with proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Ther* 2015;22:14-21
20. Ledford JR, Barton EE, Severini KE, et al. A primer on single-case research designs: contemporary use and analysis. *Am J Intellect Dev Disabil* 2019;124:35-56
21. FDA Drug Safety Communication, 2 March 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>
22. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237-41