

# Trastornos electrolíticos graves asociados a tratamiento crónico con omeprazol

Amir Shabaka<sup>1</sup>, Fernando Tornero<sup>1</sup>, Samuel del Castillo-García<sup>2</sup>, Raúl Rodríguez<sup>2</sup>, Sara Romero-Pérez<sup>3</sup>, Beatriz Gil-Casares<sup>3</sup>, Raquel de Gracia-Núñez<sup>3</sup>, José A. Herrero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

<sup>2</sup> Universidad Europea de Madrid. Hospital Universitario Quirón. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario del Sureste. Madrid

NefroPlus 2016;8(1):89-93

## RESUMEN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), especialmente el omeprazol, son fármacos que se utilizan profusamente y que no suelen ejercer efectos adversos graves en los pacientes.

Presentamos el caso de un varón de 67 años que presentó en otro centro un episodio de dolor torácico en relación con hipopotasemia moderada diagnosticado como secundario a tratamiento con tiazida, que fue suspendido y recibió tratamiento con suplementos orales de potasio. Fue evaluado posteriormente en nuestro centro, evidenciando una persistencia de la hipopotasemia, además de hipocalcemia grave e hipomagnesemia también grave refractaria al tratamiento con magnesio intravenoso y oral. Ante la sospecha de que el tratamiento con omeprazol estuviera perpetuando la hipomagnesemia, se suspendió este y se pautó ranitidina, tras lo cual se normalizaron los niveles de magnesio, además de los niveles de potasio y calcio, lo que permitió suspender todos los suplementos orales.

La asociación de tratamiento prolongado con IBP junto con diuréticos se puede asociar a alteraciones electrolíticas graves secundarias a la hipomagnesemia grave, por lo que parece aconsejable el control periódico de las cifras séricas de magnesio en estos pacientes, y sustituir los IBP por antagonistas del receptor H<sub>2</sub> en casos de hipomagnesemia grave.

**Palabras clave:** Hipocalcemia. Hipomagnesemia. Hipopotasemia. Inhibidores de la bomba de protones. Omeprazol.

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo farmacológico que se utiliza muy habitualmente tanto en la prevención como en el tratamiento de diversas patologías gástricas (úlceras pépticas, erradicación de *Helicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, etc.)<sup>1</sup>.

En los últimos años, se ha producido un incremento exponencial en su consumo, especialmente del omeprazol<sup>2</sup>. El omeprazol es un fármaco seguro que no suele presentar efectos secundarios, y si estos aparecen, no suelen suponer un riesgo para la vida del paciente<sup>1</sup>.

A continuación, describimos a un paciente con alteraciones iónicas graves secundarias al tratamiento crónico con omeprazol,

complicación excepcional de la que apenas existen casos en la bibliografía<sup>3</sup>.

## CASO CLÍNICO

Varón de 67 años de edad que consulta por hipopotasemia e hipocalcemia. Como antecedentes personales presenta hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, amlodipino, olmesartán e hidroclorotiazida 12,5 mg/día; diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina glargina; dislipidemia en tratamiento con atorvastatina, un accidente cerebrovascular 9 años atrás y cardiopatía isquémica revascularizada, para lo cual recibe tratamiento de prevención secundaria con ácido acetilsalicílico 100 mg al día y omeprazol 20 mg cada 24 horas desde hace 9 años.

Como episodio previo a la consulta actual, presentó un ingreso en otro centro por un cuadro de dolor torácico, descartándose etiología isquémica. En este ingreso se evidencia hipopotasemia (potasio 2,8 mEq/l) e hipocalcemia (calcio 7,5 mg/dl) con función renal normal (creatinina 0,92 mg/dl y filtrado glomerular calculado por la fórmula MDRD-4 > 60 ml/min) y glucemia

## Correspondencia: Amir Shabaka

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos.  
C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.  
amirshabaka@hotmail.com

de 75 mg/dl. Tras la administración de potasio intravenoso se eleva el potasio sérico a 3,1 mEq/l, siendo diagnosticado de hipopotasemia secundaria a tratamiento diurético, y es dado de alta con suspensión de la hidroclorotiazida, manteniendo tratamiento hipotensor con enalapril y olmesartán y asociando suplementos de potasio (cloruro potásico 3.600 mg/día).

Acude a consulta de nuestro centro para control evolutivo, evidenciándose en la analítica: potasio 3,3 mEq/l, calcio 6,5 mg/dl y magnesio 0,3 mg/dl. Se administra sulfato de magnesio intravenoso (1,5 g al día durante 2 días) y suplementos orales de magnesio (lactato de magnesio 3.000 mg/día), potasio (cloruro potásico 1.800 mg/día) y calcio (1.000 mg/día de calcio elemento).

Se reevalúa a los 2 días al paciente en consulta, donde refiere malestar general. Se solicita entonces una nueva analítica, en la que, a pesar del tratamiento con magnesio intravenoso y suplementos orales de calcio, magnesio y potasio, se evidencian los siguientes valores: magnesio 0,5 mg/dl, calcio 6 mg/dl y potasio 3,1 mEq/l. Se administra de nuevo sulfato de magnesio intravenoso (3 g) y se incrementa la dosis de magnesio oral (lactato de magnesio 4.000 mg/día), potasio oral (cloruro de potasio 3.000 mg/día) y calcio oral (1.500 mg de calcio elemento).

En revisión a los 2 días, el paciente presenta aumento de las cifras de potasio (4,3 mEq/l) y calcio (7,9 mg/dl) con persistencia de la hipomagnesemia (1,4 mg/día), por lo que se administra de nuevo sulfato de magnesio intravenoso (1,5 g).

Dos días después, a pesar de mantener los suplementos de magnesio, el paciente presenta un nuevo descenso del magnesio sérico (1,2 mg/dl). Ante la sospecha de que el tratamiento con omeprazol esté perpetuando la hipomagnesemia, se suspende este y se pauta ranitidina 300 mg al día.

En revisiones posteriores el paciente presenta un aumento progresivo de las cifras de magnesio hasta su normalización, así como cifras normales de potasio y calcio, permitiendo la suspensión de los aportes de suplementos de calcio, magnesio y potasio.

La tabla 1 muestra la evolución temporal de los parámetros analíticos y su relación con las modificaciones terapéuticas aplicadas al caso.

### DISCUSIÓN

El magnesio es un catión divalente que se encuentra de forma mayoritaria en el compartimento intracelular y que resulta fundamental para la homeostasis, ya que actúa como cofactor de una amplia gama de enzimas, transportadores y ácidos nucleicos, necesarios para el correcto metabolismo celular. Solo el 1 % se encuentra formando parte del líquido extracelular, con una concentración plasmática total de magnesio alrededor de 1,8 mEq/l. De esta, más de la mitad está unida a proteínas plasmáticas, por lo que la concentración de magnesio iónico libre es de unos 0,8 mEq/l<sup>4,5</sup>.

Cuando se alcanzan niveles inferiores a los anteriormente descritos, se habla de hipomagnesemia. Este trastorno iónico se

**Tabla 1. Evolución de las alteraciones iónicas con el tratamiento administrado previo**

Día	Previa	Día 1	Día 3	Día 5	Día 7	Día 9	Día 15	Día 21	Día 28
Mg	–	0,3	0,5	1,4	1,2	2	1,9	1,8	1,9
Ca	7,5	6,5	6	7,9	8,7	8,7	8,5	8,8	8,9
K	2,8	3,3	3,1	4,3	4,4	4,4	4,7	4,6	4,7
Cr	0,92	0,9	0,8	1,1	1	1	1,1	0,9	0,9
<b>Tratamiento</b>									
Mg i.v.	–	–	3	3	1,5	–	–	–	–
Mg oral	–	–	3.000	4.000	4.000	4.000	2.000	500	–
K oral	–	3.600	1.800	3.000	1.800	1.800	600	–	–
Ca oral	–	–	1.000	1.500	1.000	500	500	–	–
Omeprazol	20	20	20	20	20	–	–	–	–
Ranitidina	–	–	–	–	–	300	300	300	300

Mg: magnesio (mg/dl); Ca: calcio (mg/dl); K: potasio (mEq/l); Cr: creatinina (mg/dl).

Tratamiento previo a la analítica: Mg i.v.: sulfato de magnesio intravenoso (dosis total en g); Mg oral: lactato de magnesio (mg/día); K oral: cloruro potásico (mg/día); Ca oral: mg/día de calcio elemento; omeprazol: mg/día; ranitidina: mg/día.

puede producir por diversas causas, tal y como se resume en la tabla 2.

En condiciones normales, los niveles de magnesio se mantienen estables debido a un equilibrio entre la absorción intestinal y la excreción a nivel renal.

La ingesta diaria normal se sitúa en torno a 360 mg, con una absorción media del 50 %. La absorción intestinal se produce fundamentalmente en el yeyuno proximal y el íleon. Además, diariamente son secretados 40 mg de magnesio a nivel del intestino delgado, de los cuales se absorben 20 mg en el colon y el recto<sup>6</sup>.

A nivel intestinal, la absorción de magnesio se produce por dos mecanismos: a través de los canales de magnesio *transient receptor potential melastatin 6 y 7* (TRPM-6 y TRPM-7) mediante transporte activo, y un segundo mecanismo pasivo a través de la ruta paracelular. A nivel renal, el 80 % del magnesio plasmático se filtra por el glomérulo, y un 95 % es reabsorbido por la nefrona (60-70 % en el asa de Henle, 15-25 % en el túbulo

proximal y 5-10 % en el túbulo distal)<sup>7</sup>. Es el túbulo distal donde podemos encontrar el receptor TRPM-6, que participa en la reabsorción de magnesio que no ha sido captado en el asa de Henle.

El metabolismo iónico del calcio y del potasio se encuentra muy ligado al del magnesio. De ahí que, en la mayoría de los casos, cuando existe hipocalcemia y/o hipopotasemia es necesaria la corrección primaria del magnesio para llegar a alcanzar la normalización en las cifras de los otros dos iones.

En lo que respecta al metabolismo del calcio, la hipocalcemia es un signo clásico de hipomagnesemia y se debe a alteraciones en la secreción de hormona paratiroidea, resistencia a esta hormona y déficit de vitamina D.

En el caso del potasio, la hipopotasemia aparece en torno al 40-60 % de los pacientes con déficit de magnesio, y se puede explicar por dos mecanismos; bien por trastornos que causen pérdidas de ambos (diarrea, uso de diuréticos, etc.), o bien por la interacción que se produce entre estos dos iones a nivel renal. Es en el túbulo conector y el túbulo colector donde el magnesio desempeña un papel importante en la regulación de la excreción de potasio. En condiciones normales, el magnesio intracelular inhibe la excreción luminal de potasio a través de los canales ROMK (*renal outer medullary potassium channel*), por lo que en caso de hipomagnesemia se producirá una pérdida de potasio suprafiológica, que además es relativamente refractaria a la suplementación sin la previa corrección del magnesio<sup>8</sup>.

En el caso que se presenta, solo la hipopotasemia estaría justificada por el uso crónico que hace el paciente de hidroclorotiazida. Sin embargo, la hipomagnesemia y la hipocalcemia no revirtieron a pesar de la administración de suplementos hasta que se procedió a la suspensión de omeprazol. Por tanto, todo sugiere que la causa basal de este trastorno hidroelectrolítico múltiple puede estar mediada por el uso crónico que realiza nuestro paciente de este IBP.

El mecanismo por el cual se presume que los IBP causan depleción de magnesio y calcio parece estar relacionado con la inhibición de los canales TRPM-6 y TRPM-7<sup>9</sup>, ya sea por cambios en el pH intestinal que alteren las funciones del canal, o porque los pacientes sensibles sean portadores heterocigotos de mutaciones de dichos receptores<sup>10</sup>.

Resulta relevante destacar que hasta ahora, este efecto aparece únicamente en aquellos casos en los que el IBP se combina con un diurético. Pudiera ser porque en el caso de ingesta de IBP solo se afectara el mecanismo de absorción intestinal y se produjera una compensación renal con una mayor reabsorción y que la misma no pudiera realizarse en caso de la toma de diuréticos. No obstante, actualmente no existe una respuesta clara al mecanismo por el cual se produce este trastorno.

Evaluaciones realizadas tanto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>11</sup> como por la Food

**Tabla 2. Causas de hipomagnesemia**

<b>Causas digestivas</b>	<b>Inanición</b> <b>Síndrome de malabsorción</b> <b>Pérdidas digestivas:</b> diarrea, vómitos, fístulas entéricas
<b>Causas renales</b>	<b>Tubulopatías genéticas:</b> síndrome de Gitelman, síndrome de Bartter, mutaciones de Na/K ATPasa <b>Nefropatías adquiridas:</b> enfermedad tubulointersticial, necrosis tubular aguda, trasplante renal
<b>Expansión del líquido extracelular</b>	Hiperaldosteronismo, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, diabetes mellitus, hipercalcemia, depleción de fosfato, acidosis metabólica, etc.
<b>Desplazamiento rápido del líquido extracelular</b>	<b>Redistribución intracelular:</b> Recuperación de cetoacidosis diabética, síndrome de realimentación, etc. <b>Formación acelerada de hueso:</b> tratamiento del déficit de vitamina D, metástasis osteoblásticas, etc.
<b>Fármacos</b>	Diuréticos de asa, tiazidas, cisplatino, foscarnet, aminoglucósidos, inhibidores de la bomba de protones
<b>Miscelánea</b>	Etanol, embarazo, pancreatitis, quemaduras

and Drug Administration (FDA)<sup>12</sup>, han demostrado que la hipomagnesemia podría ser un defecto de clase de este grupo farmacológico y recomiendan la realización de mediciones periódicas del magnesio en el caso de pacientes que hagan uso simultáneo de IBP junto a otros fármacos que incrementen aún más la depleción de magnesio (por ejemplo, diuréticos). No se han descrito efectos similares con el tratamiento crónico con anti-H<sub>2</sub>.

Desde que en 2006 Epstein<sup>13</sup> publicase los dos primeros casos de hipoparatiroidismo hipomagnésico asociado a la toma de omeprazol, apenas se han descrito nuevos casos en los que se indiquen alteraciones electrolíticas asociadas a la toma crónica de IBP.

Las escasas descripciones existentes en la literatura médica de asociación de hipomagnesemia y tratamiento crónico con omeprazol coinciden con el caso clínico descrito por nosotros, en el sentido de que aparece una hipomagnesemia grave junto a hipopotasemia e hipocalcemia asociada al tratamiento crónico con omeprazol y diuréticos a dosis bajas<sup>7,14,15</sup>. Esta no se corrige a pesar de la suspensión del diurético y el aporte de dosis elevadas de suplementos de magnesio. Únicamente la suspensión del tratamiento con el IBP permite la corrección progresiva del trastorno del metabolismo del magnesio, permitiendo la progresiva disminución, hasta su suspensión, de los suplementos de magnesio. En nuestro paciente, la suspensión del tratamiento con omeprazol condujo a la mejoría pro-

gresiva de la hipomagnesemia hasta suspender el aporte de magnesio. No observamos efecto de la ranitidina sobre el metabolismo del magnesio cuando esta sustituye al omeprazol como protector gástrico.

## CONCLUSIONES

La asociación de tratamiento prolongado con IBP junto con diuréticos se relaciona con alteraciones electrolíticas graves como la hipomagnesemia. Aunque de escasa frecuencia, la gravedad del cuadro clínico hace que deba considerarse. Por lo tanto, creemos que la presentación de este caso en el que describimos un efecto adverso infrecuente de un grupo terapéutico ampliamente usado en nuestro país, puede ayudar en la práctica clínica a la resolución de casos de trastornos electrolíticos múltiples de etiología no aclarada y que pueden ser graves, e incluso mortales, si no se diagnostican y tratan adecuadamente. En pacientes con tratamiento crónico con IBP y diuréticos parece aconsejable el control periódico de las cifras séricas de magnesio. La ausencia de efecto de los fármacos anti-H<sub>2</sub> sobre el magnesio podría sugerir que estos fueran de elección como agentes gastroprotectores en los pacientes con tratamiento diurético en vez del omeprazol.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Esplugues JV, Flórez J. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva. En: Flórez J (dir.). Farmacología humana. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2008; p. 757-84.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [consultado 21 de abril de 2014]. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Disponible en: <http://aemps.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
- Callejas Díaz A, Montero Hernández E, Gil Navarro M, Tutor-Ureta P, Yebra Bango M, Vargas Núñez JA. Omeprazol e hipomagnesemia. Rev Clin Esp 2011;211:30-3.
- Hall J. Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular. En: Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011; p. 345-78.
- Bringhurst F, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18ª ed. New York: McGraw-Hill; 2012; p. 6013-26.
- Pérez E, Santos F, Coto E. Homeostasis del magnesio, etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. Nefrología 2009;29:518-24.
- Martínez C, Bellido V, Riestra M. Hipomagnesemia severa refractaria a la suplementación oral asociada al tratamiento con omeprazol. Endocrinol Nutr 2012;59:463-5.
- Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. Arch Intern Med 1992;152:40-5.
- Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. Kidney Int 2013;83:553-6.
- Rodríguez P, Rebollo I, Lainez M, Roldán E, Hernández R, Creagh R. Hipomagnesemia grave e hipoparatiroidismo secundario a omeprazol. Endocrinol Nutr 2013;60:156-7.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2011 [consultado 28 de abril de 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](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf).
- Food and Drug Administration [sede web]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2011 [consultado 29 de abril de 2014]. Safety information. Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs): Drug Safety Communication - Low Magnesium Levels Can Be Associated with Long-Term Use. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm245275.htm>.

13. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Eng J Med* 2006;355:1834-6.
14. Gato A, Cordoba JG, Mora I. Hipomagnesemia grave secundaria a tratamiento prolongado con Omeprazol. *Med Clin (Barc)* 2011;136:84-9.
15. Matsuyama J, Tsuji K, Doyama H, Kim F, Takeda Y, Kito Y, et al. Hypomagnesemia associated with a proton pump inhibitor. *Intern Med* 2012;51:2231-4.