

## Hipocalcemia, hipomagnesemia y uso crónico de inhibidores de la bomba de protones

### Hypocalcemia, Hypomagnesemia and Chronic Usage of Proton-Pump Inhibitors

Alan Rafael García Yáñez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1560-5403>

<sup>1</sup>Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Centro de Salud tipo B. Sucúa, Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [imedica.acg@gmail.com](mailto:imedica.acg@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los inhibidores de la bomba de protones; omeprazol; hipomagnesemia; hipocalcemia de la bomba de protones son fármacos usados en múltiples gastropatías. El omeprazol pertenece a este grupo de medicamentos y es aprobado y catalogado como indispensable por la Organización Mundial de la Salud. Esto ha causado que su uso se vuelva constante y hasta cierto punto equívoco. Pese a ser medicamentos seguros muestran efectos secundarios, dentro de los cuales uno ocasional es el trastorno hidroelectrolítico.

**Objetivo:** Presentar un caso clínico en el cual se constató la presencia de efectos secundarios tras el uso de un fármaco de uso constante por la comunidad médica: el omeprazol.

**Caso clínico:** Se presenta a continuación el caso clínico de un paciente masculino con antecedente de hipertensión arterial y gastropatía crónica que muestra uso por 8 años consecutivos de inhibidores de la bomba de protones, al cual se le diagnostica hipomagnesemia e hipocalcemia. Se obtuvieron resultados de laboratorio normales tras administración de suplementos orales y uso de ranitidina con supresión de terapéutica con omeprazol.

**Conclusiones:** Un control constante de los fármacos que usan los pacientes crónicos es fundamental en atención primaria de salud. El uso de inhibidores de

la bomba de protones se ha convertido en rutinario y es necesario corroborar siempre la dosis y el tiempo de uso de los fármacos además de la relación con otros medicamentos que use el paciente.

**Palabras clave:** inhibidores de la bomba de protones; omeprazol; hipomagnesemia; hipocalcemia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Proton-pump inhibitors are drugs used in multiple gastropathies. Omeprazole belongs to this group of medicines; it is approved and classified as essential by the World Health Organization. This has permitted for its use to become constant and, to some extent, misleading. Despite being safe drugs, they show side effects, among which an occasional one is fluid and electrolyte disorders.

**Objective:** To present a clinical case in which the occurrence of side effects was verified after the administration of a drug constantly used by the medical community.

**Clinical case:** The following is a clinical case of a male patient with a history of arterial hypertension and chronic gastropathy, characterized by the usage of proton-pump inhibitors for eight consecutive years, diagnosed with hypomagnesemia and hypocalcemia. Normal laboratory results were obtained after oral supplementation and usage of ranitidine with suppression of omeprazole therapy.

**Conclusions:** Constant control of the drugs used by chronic patients is essential in primary health care. The usage of proton-pump inhibitors has become a routine. It is always necessary to check the dose and time for using the drugs as well as the relationship with other drugs used by the patient.

**Keywords:** proton-pump inhibitors; omeprazole; hypomagnesemia; hypocalcemia.

Recibido: 09/10/2020

Aceptado: 07/11/2020

## Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos cuya acción principal es la disminución marcada y duradera de la producción de ácido en el jugo gástrico, razón por la cual son utilizados constantemente en el manejo de gastropatías (enfermedad por reflujo gastroesofágico, erradicación de *Helicobacter pylori*, etc.).<sup>(1)</sup>

Este tipo de medicamentos es usado en los últimos años en mayor número, y se considera generalmente como un grupo de fármacos de alta seguridad y poca presencia de efectos secundarios en los pacientes.<sup>(2)</sup>

Pese a lo mencionado, cabe recalcar que como todo tipo de fármaco, existen efectos secundarios presentes, los cuales se manifestaran mientras mayor sea el uso del medicamento por el paciente y, además, por una prescripción inadecuada.<sup>(3)</sup>

A continuación, se presenta el caso clínico de un paciente diagnosticado con hipocalcemia e hipomagnesemia a causa de un uso crónico de inhibidores de la bomba de protones. Cabe subrayar que no existe amplia bibliografía que describa este efecto adverso esporádico.

## Presentación del caso

Paciente masculino, 65 años de edad, mestizo, de procedencia rural, que acude a consulta por control de enfermedades de base y chequeo médico general. Muestra como antecedentes personales hipertensión arterial de 15 años de evolución, tratado primeramente con enalapril 10 mg diarios y posteriormente, hace 4 años, losartán 50 mg diarios. Manifiesta, además, diagnóstico endoscópico de gastropatía crónica hace 8 años, la cual ha sido tratada con omeprazol 40 mg diarios durante 6 años, pantoprazol 40 mg diarios por 1 año y omeprazol 20 mg diarios el último año.

Manifiesta uso de ácido acetil salicílico 100 mg al día durante los dos últimos años. No indica presentar alergias medicamentosas y refiere como antecedente

quirúrgico apendicectomía hace 20 años. Niega haber presentado durante los últimos 3 meses cefalea, náusea o disminución en la agudeza visual. En cuanto a antecedentes de dolor precordial, indica que hace 6 meses fue tratado por presentar angina de pecho y que, dentro de los exámenes complementarios, se detectaron valores bajos de calcio, se le dijo que debía ser un problema transitorio y de poca importancia clínica. Además, refiere que el último control con el Servicio de Gastroenterología se ejecutó hace un año, se le indicó la necesidad de mantener el uso de omeprazol.

Tras lo mencionado se solicitan exámenes complementarios de laboratorio clínico.

#### *Biometría Hemática-Hematología*

Leucocitos: 8,50 k/ $\mu$ L

Hemoglobina: 16,3 g/dL

Hematocrito: 46,1 %

Plaquetas: 157 000 k/ $\mu$ L

Recuento de glóbulos rojos: 5,41 M/ $\mu$ L

Monocitos %: 9,6 %

Eosinófilos %: 6,8 %

Linfocitos %: 40,7 %

Neutrófilos %: 42,7 %

Basófilos %: 0,2 %

VSG: 20 %

Hemoglobina glicosilada 5,1 %

#### *Química sanguínea*

Glucosa: 95 mg/dL

Ácido úrico: 5,5 mg/dL

Urea: 41,08 mg/dL

Creatinina: 0,8 mg/dL

Triglicéridos: 145 mg/dL

Colesterol total: 173,0

Aspartato aminotransferasa: 18 U/L

Alanino aminotransferasa: 14 U/L

Sodio: 138 mEq/L

Potasio: 4,1 mmol/L

Calcio: 8,1 mg/dl

Magnesio: 0,62 mmol/L

Cloro: 98 mmol/L

Se constata en la revisión de exámenes complementarios la presencia de hipocalcemia e hipomagnesemia.

Se realiza revisión de exámenes de consultas anteriores corroborando presencia de hipocalcemia (8,4 y 8,3 mg/dl) e hipomagnesemia (0,69 y 0,64 mmol/L) en dos ocasiones, hace seis meses y un año, sin imponer terapéutica alguna en las citas médicas, en las que se realizó la revisión de estudios clínicos. Se solicitan valores de función tiroidea y paratiroidea (TSH: 3,8 mUI/L, T4: 98 nmol/L, T3: 1,7 nmol/L, PTH: 35 pg/ml) y se constatan valores dentro de parámetros normales. Además, al no presentar anorexia, náuseas, vómitos, letargo, debilidad, cambios de personalidad, tetania, temblores o fasciculaciones musculares, se decide imponer terapéutica con suplementos orales de magnesio (Lactato de magnesio 3000 mg/día) y calcio (1000 mg/día de calcio elemento), y se solicita revaloración con exámenes complementarios en 15 días.

En la revaloración, se detecta que pese al uso adecuado de medicación los valores de calcio y de magnesio se mantenían por debajo de cifras referenciales (calcio: 7,9 mg/dL, magnesio: 0,60 mmol/L), por lo cual se decide aumentar la dosis de suplementos orales (lactato de magnesio 4000 mg/día y 1500 mg/día de calcio elemento). Se revalora el caso en 10 días con exámenes complementarios y se constatan cifras fuera de parámetros normales (calcio: 7,7 mg/dL, magnesio: 0,58 mmol/l). Se decide por tanto mantener la terapéutica utilizada, realizando un cambio en la medicación para manejo de la gastropatía, que fue manejado con ranitidina 150 mg cada 12 horas.

En las revaloraciones subsecuentes, se confirma una elevación constante de los valores de calcio y magnesio, por lo cual se concluye que el desequilibrio hidromineral fue debido al uso crónico de inhibidores de la bomba de protones.

## Discusión

El magnesio es un elemento químico esencial, el cual se encuentra en su mayoría a nivel óseo. El 1 % de la concentración total se encuentra formando parte del líquido extracelular, con una concentración plasmática total de magnesio alrededor de 1,8 mEq/L. Más de la mitad de esta cantidad 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> y ejerce función directa a nivel enzimático basando su actuar en el uso de ATP. El magnesio actúa en la repolarización de las neuronas, relajación muscular, formación de neurotransmisores y neuromoduladores.

La hipomagnesemia suele ser una afección infradiagnosticada, que se asocia comúnmente a hipocalcemia e hipopotasemia,<sup>(6)</sup> y cuya etiología es variada (Cuadro 1).<sup>(7)</sup> La clínica de esta enfermedad abarca: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, debilidad, cambios de personalidad, tetania, temblores y fasciculaciones musculares.

**Cuadro 1- Causas de hipomagnesemia**

Causa de la hipomagnesemia	Comentario
<b>Pérdidas gastrointestinales</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diarrea crónica.</li> <li>2. Esteatorrea.</li> <li>3. Derivación del intestino delgado.</li> <li>4. Uso crónico de inhibidores de la bomba de protones.</li> </ol>
<b>Relacionadas con la gestación</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre. Presencia de excreción renal excesiva.</li> <li>2. Durante la lactancia existe aumento de las necesidades de magnesio.</li> </ol>
<b>Pérdidas renales primarias</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome de Gitelman.</li> <li>2. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis.</li> <li>3. Hipocalcemia autosómica dominante con hipercalciuria.</li> <li>4. Hipomagnesemia aislada de herencia autosómica recesiva.</li> <li>5. Diuréticos de asa. Manitol, uso crónico de tiazidas.</li> <li>6. Antimicrobianos: Aminoglucósidos, anfotericina B.</li> <li>7. Antineoplásicos: cisplatino.</li> <li>8. Tacrolimus y ciclosporina</li> </ol>

<b>Miscelánea</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etanol.</li> <li>2. Hipercalcemia.</li> <li>3. Acidosis metabólica crónica.</li> <li>4. Diuresis postobstructiva.</li> <li>5. Fase de recuperación de la necrosis tubular aguda.</li> </ol>
-------------------	---

Al encontrarse, en su mayoría, de forma intracelular, cabe destacar que el tiempo y duración de la reposición se determina por la gravedad del caso, puede ser de semanas o meses una vez tras solventar la causal directa.<sup>(6)</sup>

Los pilares de la terapia para manejo de hipomagnesemia se basan en sales de magnesio vía oral y en los casos de intolerancia, incumplimiento o hipomagnesemia grave (magnesio menor que 1,25 mg/dL [menor que 0,5 mmol/L]) la vía de preferencia será la parenteral.

El calcio es un mineral que se encuentra distribuido en todo el organismo. La absorción intestinal y la eliminación renal son procesos fundamentales que intervienen en el equilibrio del calcio. Sin embargo, cabe recalcar que el sistema osteomioarticular es aquel con mayor incidencia en la fisiología del calcio.<sup>(8)</sup>

La hipocalcemia es una enfermedad que usualmente se detecta antes de que aparezcan síntomas claros, dado a la realización de exámenes complementarios rutinarios y que muestra una amplia etiología (Cuadro 2).<sup>(9)</sup> Dentro de los síntomas encontramos piel seca, las uñas quebradizas, cabello más grueso y calambres musculares. Cuando la hipocalcemia es de larga data evolutiva puede provocar síntomas neurológicos o psíquicos, como confusión, falta de memoria, delirio, depresión y alucinaciones. En los casos de hipocalcemia grave pueden presentarse dolor muscular, convulsiones y arritmia cardíaca.

**Cuadro 2- Causas de hipocalcemia**

Causas de hipocalcemia	Comentario
Disminución en la ingestión o absorción	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Malabsorción</li> <li>2. Derivación del intestino delgado</li> <li>3. Déficit de vitamina D</li> </ol>
Aumento de las pérdidas	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Alcoholismo</li> <li>4. Insuficiencia renal crónica</li> <li>5. Tratamiento con diuréticos</li> </ol>

Enfermedades endócrinas	9. Hipoparatiroidismo 10. Seudohipoparatiroidismo 11. Hipocalcemia familiar 12. Secreción de calcitonina con carcinoma medular de tiroides 13. Agenesia de glándula tiroides
Miscelánea	6. Pancreatitis 7. Septicemia 8. Hipomagnesemia e hipofosfatemia 9. Medicamentos (rimfampicina, anticonvulsivos, bifosfonatos, cloroquina, corticoesteroides, picamicina, inhibidores de la bomba de protones)

En cuanto a la terapéutica es fundamental encontrar la causa. Tras esto, los suplementos orales de calcio son el tratamiento inicial. En caso de síntomas, la administración de calcio intravenoso puede ser usada. La vitamina D se puede recetar como coadyuvante al mejorar la absorción de calcio por el tubo digestivo. Cabe recalcar que la vitamina D no es eficaz si no se asocia a suplementos de calcio y fosfato.

En el caso descrito, no existían causales aparentes para justificar la presencia de hipomagnesemia e hipocalcemia, sin embargo, existía un punto a considerar, el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones, el cual se volvió de suma importancia al observar una elevación en los valores de calcio y de magnesio tras suspender el uso de omeprazol.

El uso crónico de inhibidores de la bomba de protones se ha relacionado con reducción del efecto antitrombótico del clopidogrel, incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas, incremento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, incremento del riesgo de infecciones por *Clostridium difficile* y otras infecciones entéricas, nefritis intersticial aguda, deficiencia de vitamina B 12, inhibición de la absorción de hierro, incremento en el riesgo de neoplasias y presencia de alteraciones hidroelectrolíticas.<sup>(10,11)</sup>

Se considera como base de la interacción la inhibición de los canales TRPM-6 y TRPM-7. Esta hipótesis se basa en cambios de pH a nivel intestinal o por la presencia de heterocigotos de mutaciones de dichos receptores.<sup>(12)</sup>

Si bien se han descrito en la mayoría de los casos una dosificación de diuréticos acompañando la dosis de inhibidor de protones,<sup>(13)</sup> el caso presentado no muestra esta relación, lo cual hace pensar que la larga data evolutiva de uso de inhibidores



de la bomba de protones tiene un causal directo en la manifestación de los cambios electrolíticos. Por lo manifestado, se vuelve pertinente el control del tiempo, dosificación y correcto uso de este tipo de medicación, con lo cual se mermarán los casos de trastornos hidroelectrolíticos graves.<sup>(14)</sup>

Se debe destacar que, durante el posterior control evolutivo del caso clínico, no se constataron hipocalcemia e hipomagnesemia, los valores de los minerales se elevaron progresivamente y no se han constatado otros trastornos o cambios en el metabolismo mineral con el uso de ranitidina.

## Conclusiones

Un control constante de los fármacos que consumen los pacientes crónicos es fundamental en atención primaria de salud. El empleo de inhibidores de la bomba de protones se ha convertido en rutinario y es necesario corroborar siempre la dosis y el tiempo de uso de los fármacos, además de la relación con otros medicamentos que consuma el paciente.

Lo importante es tomar en consideración este efecto secundario ocasional, del cual no se constatan muchas referencias bibliográficas.

## Referencias bibliográficas

1. Rodríguez A. *Helicobacter pylori* y úlcera péptica. ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas. 2018 [acceso: 11/09/2020];23(2). Disponible en: <https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1066>.
2. Sánchez L, Nombela A, Velázquez C, Hernández S, Carretón M. Efectos adversos del consumo crónico de omeprazol. FMC: Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2016 [acceso: 11/09/2020];23(7):416-9. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-efectos-adversos-del-consumo-cronico-articulo-S1134207216302432>.
3. Emura M, Agüirre M, Cardona D, García M, García D, Gutiérrez E, *et al.* Prescripción-indicación de los inhibidores de la bomba de protones. Costo de la prescripción inadecuada en un primer nivel en Colombia. Acta Médica Colombiana. 2018 [acceso: 11/09/2020];43(4):183-91. Disponible en:

<http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1264>.

4. 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. 12va ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 345-78.

5. Bringhurst F, Demay M, Stephen M, Krane S, Kronenberg H. 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. 18va ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 6013-26.

6. Chillarón J, Ballesta S, Le-Roux J. Reconocer y tratar la hipomagnesemia. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2019 [acceso: 14/09/2020];26(10):571-3. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-reconocer-tratar-hipomagnesemia-articulo-S1134207219301483>

7. Rondón H. Hipomagnesemia. Anales de la Facultad de Medicina. 2006 [acceso: 14/09/2020];67(1):38-48. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/1293>

8. Moya M, Sánchez E. Generalidades sobre hipocalcemia. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2014 [acceso: 17/09/2020];71(611):601-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=51325>

9. Arioli E, Corrêa P. Hipocalcemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999 [acceso: 17/09/2020];43(6):467-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000600013>

10. Cardona J, Medina D, Rodríguez A, Machado J. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2016 [acceso: 18/09/2020];31(4):403-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572016000400010&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572016000400010&script=sci_abstract&tlng=es)

11. de Jesus N, Lemos L, de Souza D. Riscos e benefícios do uso prolongado de omeprazol: uma revisão de literatura. Ciência & Desenvolvimento-Revista

Eletrônica da Fainor. 2016 [acceso: 20/09/2020];1(1). Disponible en: <http://seer.upf.br/index.php/rbceh/article/view/6594>

12. Shabaka A, Tornero F, del Castillo S, Rodríguez R, Romero S, Gil B, *et al.* Trastornos electrolíticos graves asociados a tratamiento crónico con omeprazol. Nefrología (English Edition). 2016 [acceso: 20/09/2020];8(1):89-93. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/en-trastornos-electroliticos-graves-asociados-tratamiento-articulo-X1888970016558019>

13. Ferreira P. Hipomagnesemia severa associada à toma de diuréticos tiazídicos e inibidores da bomba de prótons [tesis]. Porto: Universidade do Porto; 2017 [acceso: 20/09/2020]. Disponible en: [https://sigarra.up.pt/fmup/en/pub\\_geral.pub\\_view?pi\\_pub\\_base\\_id=244162](https://sigarra.up.pt/fmup/en/pub_geral.pub_view?pi_pub_base_id=244162)

14. Amorós S, Martínez R, Casanova A, Hernández S. Hipomagnesemia grave secundaria a inhibidores de la bomba de protones, dos casos clínicos. Revista del Laboratorio Clínico. 2017 [acceso: 20/09/2020];10(4):217-20. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-166854>

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.