UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO

HIPOMAGNESEMIA E HIPOCALCEMIA CON EL USO PROLONGADO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología

Carolina De La Rosa Bayona
Uslar Gibran Díaz Maestre

Tutor: Ioannis Giannopoulos

Caracas, Enero de 2018

VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECONOLÓGICA
(SICHT)

FECHA: 24 de Enero de 2018

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Nosotros, Carolina De La Rosa Bayona, identificada con el Nº pasaporte 37392625 y Uslar Gibran Diaz Maestre, identificado con la CI 18013253, autores del trabajo HIPOMAGNESEMIA E HIPOCALCEMIA CON EL USO PROLONGADO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES, presentado para optar el titulo de Especialista en Gastroenterología; autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la institución, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Articulo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial Nº 4.683 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año.
	No autorizo
	Autorizo difundir solo agunas partes del trabajo.
Indique:	

Firmas autores:

C.I Nº Pasaporte 37.392.625
e-mail: conde0604@hotmail.com

C.I Nº 18013253
e-mail: gibran88@gmail.com

En Caracas a los 24 días del mes de Enero de 2018

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

Dr. Ioannis Giannopoulos
Tutor

Dra. Libia Pinto
Director del postgrado de Gastroenterología

Dra. Rosalia Perazzo
Coordinador del postgrado de Gastroenterología

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCION	7
METODOS	18
RESULTADOS	20
DISCUSION	22
REFERENCIAS	26
ANEXOS	29

HIPOMAGNESEMIA E HIPOCALCEMIA CON EL USO PROLONGADO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

Carolina De La Rosa Bayona. Pasaporte # 37392625 Sexo: Femenino. E-mail: cande0604@hotmail.com. Teléfono: +57 3507688185. Dirección: Parque Residencial Las Palmas. Mz B Casa 5. Villa del Rosario-Norte de Santander. Colombia. Curso de Especialización en Gastroenterología.
Uslar Gibran Diaz Maestre. C.I: 18013253. Sexo: Masculino. E-mail: gibran386@gmail.com. Teléfono: +58 4148151166 Dirección: Conjunto residencial y parque turístico Porto Bello. Torre A. Piso 4 Apto 4-1. Municipio Sotillo. Puerto La Cruz. Estado Anzoategui. Venezuela. Curso de Especialización en Gastroenterología.
Tutor: **Ioannis Giannopoulos.** C.I: 9431400 Sexo: Masculino. E-mail: gigala9@gmail.com Teléfono: +584123289254 Dirección: Hospital Dr. Miguel Perez Carreño. Caracas. Venezuela. Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología.

RESÚMEN

Objetivo General. Evaluar la relación entre el uso prolongado de los inhibidores de bomba de protones, la hipomagnesemia e hipocalcemia en los pacientes de consulta externa de Gastroenterología, del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, en el periodo comprendido entre Abril de 2015 y Octubre de 2015. **Pacientes y métodos.** El estudio es de tipo prospectivo, transversal, descriptivo, en la unidad de Gastroenterología del Hospital Central del IVSS "Dr. Miguel Pérez Carreño durante el periodo entre Junio de 2015 y Noviembre de 2015. Se obtuvo una muestra de 318 pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología, que cumplían con los criterios de inclusión del presente estudio. Se les realizo una encuesta, donde se evaluó el uso de Inhibidores de bomba de protones, tipo y tiempo de uso, indicación y la presencia o no de probables síntomas asociados. **Resultados.** De los 318 pacientes, 208 pacientes (65,4%) fueron del sexo femenino y 110 pacientes (34,6%) del sexo masculino, con un promedio de edad de 57 años (± 15). El consumo de IBPs fue en la mayoría de los casos omeprazol (53,1%), el tiempo de consumo de IBPs fue de 12 meses (rango: 6 – 120 meses); la concentración media de calcio fue 9,4 ± 0,6 mg/dl y de magnesio de 1,8 ± 0,3 mg/dl. La indicación del IBPs en su mayoría fue por Gastropatía (69,2%). En general, no hubo síntomas en 84% de los pacientes, y de los presentes, 7,5% correspondió a calambres, debilidad con 2,2%, palpitaciones 1,6% y parestesias con 4,7%. **Conclusión:** En nuestro estudio se demostró que si existe un descenso en los niveles de calcio y magnesio con el uso prolongado de los IBPs y que la incidencia de síntomas aumentó en la medida que se incrementaba el tiempo de consumo de los mismos.

Palabras claves: Inhibidor de bomba de protones (IBPs), Hipocalcemia, Hipomagnesemia, Calambres, Parestesias, Debilidad, Palpitaciones.

ABSTRACT

General objective. Evaluate the relationship between prolonged use of proton pump inhibitors, hypomagnesemia and hypocalcemia in external consultation área Gastroenterology patients at the Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital in the period from April 2015 to October 2015. **Patients And methods.** Is a prospective, transversal, descriptive study in the Gastroenterology unit of the Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño during the period between June 2015 and November 2015. A sample of 318 patients who came to the external consultation área of the Gastroenterology service, who met the inclusion criteria of the present study, were obtained. A survey was carried out, evaluating the use of proton pump inhibitors (PPIs) , type and time of use, indication and the presence or not of probable associated symptoms. **Results.** Of the 318 patients, 208 patients (65.4%) were female and 110 patients (34.6%) were males, with a mean age of 57 years (± 15). The consumption of PPIs was in most cases omeprazole (53.1%), the time of consumption of PPIs was 12 months (range: 6 - 120 months); The mean calcium concentration was 9.4 ± 0.6 mg / dl and the magnesium concentration was 1.8 ± 0.3 mg / dl. The indication of PPIs in the majority was by Gastropathy (69.2%). In general, there were no symptoms in 84% of the patients, and of those present, 7.5% corresponded to cramps, weakness with 2.2%, palpitations 1.6% and paresthesias with 4.7%. **Conclusion:** Our study showed that if there is a decrease in calcium and magnesium levels with the prolonged use of PPIs and that the incidence of symptoms increased as the time of consumption of the same increased.

Key words: Proton Pump Inhibitor (PPIs), Hypocalcemia, Hypomagnesemia, Cramps, Paresthesias, Weakness, Palpitations.

INTRODUCCION

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son fármacos de consumo elevado y en crecimiento progresivo en el Sistema Nacional de Salud.

Son los más potentes inhibidores de la secreción ácida gástrica y la terapia farmacológica más eficaz en la mayoría de los trastornos en los que el ácido gástrico juega un papel importante: la úlcera péptica, el reflujo gastroesofágico patológico, la prevención de episodios graves relacionados con la administración crónica de antiinflamatorios no esteroides (AINES) y los grandes síndromes hipersecretores . [(1)]

La elevada prevalencia de este tipo de episodios, su cronicidad y la potencia farmacológica de estos agentes justificaría, en principio, tan elevado consumo. Sin embargo, su utilización en la prevención gastrointestinal es muchas veces inadecuada, tanto por exceso cuando no están indicados, como por defecto en pacientes que deberían tomarlos. [(1)]

Los IBPs son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H+/K+-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Se ha evidenciado recientemente con el uso prolongado de estos fármacos, la presencia de alteraciones electrolíticas, dentro de las cuales, las más frecuentes son la Hipomagnesemia asociada a Hipocalcemia. [(2-3)]

La FDA (Food and drug administration) ha tenido conocimiento de más de 50 casos de hipomagnesemia que pueden ser asociados al consumo de IBP durante largos periodos de tiempo**,** normalmente durante más de un año. En gran parte de los casos revisados la suplementación con magnesio no fue suficiente para restablecer los niveles de magnesio y requirieron de la retirada del tratamiento con IBPs. Al parecer este tipo de reacción pudiera ser un efecto de grupo y aunque el mecanismo responsable de la misma no es bien conocido se cree que un uso prolongado de los IBPs podría provocar cambios en la absorción intestinal del magnesio pudiendo llegar a provocar hipoparatoidismo, hipocalcemia e hipopotasemia. [(4)]

Los síntomas más serios que pueden derivarse de la hipomagnesemia son, entre otros, tetania, arritmias y convulsiones.

A pesar de que la información recopilada hasta el momento no es suficiente para cuantificar la incidencia de esta reacción adversa, la FDA ha recomendado a los profesionales sanitarios obtener los niveles de magnesio antes de iniciar un nuevo tratamiento con IBP en pacientes en los que se prevea su uso durante largos periodos de tiempo, y en aquellos pacientes que estén también en tratamiento con digoxina, diuréticos u otros medicamentos que se asocien a hipomagnesemia.

Es conocido también, nueva información de seguridad basada en varios estudios epidemiológicos que sugieren una asociación entre el uso de IBPs y un incremento del riesgo de fracturas. Aunque el mecanismo por el cual los IBPs aumentarían el riesgo de fracturas no se conoce pudiera suceder que la hipoclorhidria que genera disminuyera la absorción gastrointestinal de calcio y con ello la masa ósea aumentando el riesgo de fracturas. [(4)]

Estos resultados son cada vez más alarmantes debido al uso de este tipo de fármacos de forma indiscriminada por el personal de salud, sobre todo aquellos sin experiencia en el área de la Gastroenterología, por lo anterior, se decide estudiar los posibles trastornos hidroelectrolíticos (hipocalcemia e hipomagnesemia) asociada a el uso prolongado de IBP.

Planteamiento y delimitación del problema

El Hospital Doctor Miguel Pérez Carreño, carece de datos estadísticos relacionados con los posibles factores adversos del uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones, a pesar de ser dichos medicamentos ampliamente prescritos dentro de la población y de uso libre. Estos hallazgos obligan a replantear su relación beneficio-riesgo. Por lo descrito anteriormente, consideramos que es necesario conocer ¿Qué relación existe entre el uso prolongado de Inhibidores de bomba de protones y los niveles

séricos de calcio y magnesio en los pacientes de la consulta externa de gastroenterología del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño? Por lo que se decide evaluar a estos pacientes durante el periodo comprendido entre Abril de 2015 y Octubre de 2015.

Este estudio permitirá conocer las posibles alteraciones hidroelectrolíticas y mejorar la morbilidad de estos pacientes en nuestro ambiente hospitalario; permitiendo así, un manejo integral y adecuado dentro de la unidad de Gastroenterología.

Justificación e Importancia

Los inhibidores de la bomba de protones se han convertido en los fármacos más eficaces para el tratamiento de patologías gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico, la ulcera gastroduodenal y en la prevención de la gastrotoxicidad por AINES. Dichos medicamentos son de venta libre y fácil consecución en nuestro medio, ya que se considera en sus mas de 20 años en la industria farmacéutica, medicamentos seguros para la población.

El hecho de que los IBPs sean fármacos de uso tan habitual hace que la alteración electrolítica como efecto adverso concreto no tenga especial relevancia clínica, ya que hay muy pocas descripciones. La determinación de magnesio y calcio no se suele solicitar de forma habitual, por lo que es difícil establecer la prevalencia real de la alteración. Cabe la posibilidad de que existan alteraciones iónicas subclínicas que no se diagnostiquen, pero que puedan tener un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades concomitantes, o que de ser advertidas, lleven al comienzo de un tratamiento sustitutivo de forma empírica, sin que se inicie un estudio para dilucidar la causa.

En base a lo expuesto y considerando que en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", no se han realizado trabajos previos que evalúen la relación entre el uso prolongado de los Inhibidores de Bomba de Protones y los Niveles Séricos de Magnesio y Calcio, decidimos plantear dicho estudio y asi este este permitirá determinar el valor promedio de los mismos, su relación con el uso de Inhibidores de Bomba de Protones, así

mismo permitirá comparar dichos resultados con los manejados nacional e internacionalmente y evitar posibles complicaciones por estos trastornos.

Marco teórico

Farmacologicamente, los IBPs son medicamentos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H/K-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso. Aunque la semivida en plasma es corta (de 1 a 2 horas) su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible requiere la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. La máxima supresión ácida se alcanza, en promedio, a los 3 días de tratamiento. [3]

Los IBPs en un ambiente acido, se comportan como una profarmaco, es decir, se activan bajo la forma de una sulfenamida o acido sulfonico, que a su vez su une a la bomba de protones mediante un enlace covalente de disulfuro en los residuos de cisteína en la zona luminal expuesta de la bomba de protones, más específicamente, en la subunidad alfa de esta enzima, inactivándola. [5]

La unión covalente e irreversible de los IBPs a la H,K-ATPasa gástrica hace que la duración de la acción (inhibición de la secreción acida gástrica), sea de 48 horas; debe tenerse en cuenta que la vida media de los IBPs es en promedio aproximadamente 60 minutos. Durante su vida media relativamente corta los IBPs pueden inhibir hasta un 70% de bomba de protones gástricos. Se tarda de 2 a 3 días en llegar a un estado estable, es decir, una inhibición de la secreción acida gástrica. [6]

Las reacciones adversas mas importantes de los IBPs son: hipergastrinemia, hipersecreción acida de rebote, malabsorción, osteoporosis, infecciones y trastornos hidroelectrolíticos (hipomagnesemia e hipocalcemia) con sus consecuentes síntomas.

El magnesio es el cuarto catión más abundante del organismo y el segundo en importancia dentro de la célula. [7]

Las funciones bioquímicas del magnesio se pueden resumir en los siguientes puntos:

1.- Síntesis y utilización de compuestos ricos en energía. El magnesio es necesario para la síntesis de diversos compuestos con enlaces ricos en energía: 2. - Síntesis de transportadores de protones y electrones: El magnesio es necesario en la formación de nucleótidos difosforilados (NAD) y trifosforilados (NADP); en la formación de flavin nucleotidos (FMN y FAD). 3. - Síntesis y actividad de numerosas enzimas: La importancia del magnesio en esta función deriva tanto de ser elemento constituyente de las moléculas como por su papel en la síntesis de enzimas en particular y de proteínas en general. [8]

El magnesio se encuentra ampliamente distribuido por el organismo, existiendo en una persona, aproximadamente de 20 a 28 g. El 60-65% del total se encuentra en el hueso, alrededor del 27% en el músculo, 6-7% en otras células y aproximadamente 1% en el liquido extracelular. El magnesio en plasma se puede encontrar libre (55%), acomplejado (13%) o unido a proteínas (32%). [9]

El 90% del magnesio ingerido se absorbe en el intestino delgado, el resto en estómago e intestino grueso. Diversos estudios metabólicos ponen de manifiesto que, en condiciones normales, el magnesio se absorbe en una proporción que oscila entre el 45 y 70%. Otro factor muy importante es el equilibrio ácido base, ya que en los casos de acidosis la absorción de magnesio aumenta. [9]

Una vez absorbido, el ión es transportado a los distintos tejidos, siendo en el óseo donde se encuentra en mayor proporción.[9]

La vía más importante de excreción es la digestiva, con variaciones según el tipo de ingesta: así, si la dieta es muy rica en magnesio las perdidas en heces pueden llegar al 75%, mientras que con dietas pobres estas pérdidas se reducen a 30%. La tercera parte del magnesio que entra en el organismo por la dieta se excreta por la orina, la cantidad excretada por esta vía es mínima cuando la ingesta es deficitaria y se estabiliza cuando los aportes son superiores a los normales. [9]

La Hipomagenesemia puede surgir del aporte insuficiente de la dieta, absorción intestinal inadecuada, pérdidas urinarias excesivas o redistribución entre los espacios paracelular y transcelular. En adultos suele ser una alteración adquirida, pero hay un número de alteraciones genéticas raras que modifican el manejo renal del magnesio. [10]

Los IBPs llevarían a hipomagnesemia a través de inhibición del transporte de magnesio en el intestino, aunque el mecanismo patogénico no ha sido bien dilucidado. Como se anotó anteriormente 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 suplementación con dosis altas de magnesio (30-50mmol/día) puede aumentar suficientemente las concentraciones plasmáticas de magnesio, como para aliviar los síntomas mientras el paciente continua tomando IBPs, a pesar de no recuperar las concentraciones normales, sugiere que el mecanismo de transporte paracelular pasivo se encuentra integro en estos pacientes y que existe una alteración en el mecanismo de transporte activo. Otra posibilidad es que la acidez gástrica ayuda a mantener el magnesio en forma ionizada, facilitando la absorción, así la hipoclorhidria inducida por IBPs podría alterar la disponibilidad de magnesio ionizado. [10].

La prevalencia de hipomagnesemia asociada a IBPs se desconoce. Dado el uso extenso de estos fármacos probablemente el síndrome de hipomagnesemia grave, hipocalcemia e hipocalemia no es frecuente. En el 2006 Epstein et al, realizaron el primer reporte de hipoparatiroidismo hipomagnesémico asociado a IBPs y desde entonces el número de notificaciones de eventos adversos y casos publicados en las revistas se han incrementado. Es importante considerar que la mayoría de casos publicados se caracterizan por sintomatología asociada al desarrollo de hipocalcemia e hipocalemia. De tal forma que estos pacientes probablemente cursan con hipomagnesemia leve de forma inicial y con el transcurso del tiempo, al profundizarse y prolongarse esta alteración, desarrollan hipocalcemia e hipocalemia con las manifestaciones clínicas asociadas que permiten realizar el diagnostico. Es posible que los casos graves solo representen la punta del iceberg y el número de casos de hipomagnesemia leve y asintomática es mayor . [10-11]

La hipomagnesemia asociada a IBPs es un efecto de clase y no de algún fármaco en particular. Epstein et al reportaron el caso de una mujer de 51 años en tratamiento con

omeprazol 40 mg/día por más de un año quien desarrollo hipomagnesemia grave. Los niveles séricos de magnesio se normalizaron al suspender el omeprazol; sin embargo varios meses después se prescribió otro IBPs (esomeprazol), volviendo a disminuir la concentración plasmática de magnesio. [10]

Francois et al y Broeren et al (2009), evidenciaron en los pacientes de sus estudios, la presencia de hipomagnesemia sintomática, asociada al uso de pantoprazol y lanzoprazol, 3 años después de iniciar los mismos. [15]

Los médicos fallan en realizar el diagnóstico de hipomagnesemia asociada a IBPs debido al desconocimiento de esta complicación. Muchos pacientes tienen hipomagnesemia por varios años y múltiples hospitalizaciones hasta que se establece la relación con IBPs. [11]

En el estudio de Cundy T, Dissanayake en el 2008 se evaluaron a 130 pacientes, 67 hombres y 63 mujeres, con un rango de edad entre 51-81 años, quienes fueron tratados con omeprazol durante un promedio de 1 año, presentaron convulsiones, calambres, todos atribuibles a hipomagnesemia, la cual mejoro, luego de la suspensión del medicamento. [12]

Shabaje et al (2008), estudiaron a 159 pacientes, de los cuales 81 fueron hombres y 78 mujeres, quienes fueron tratados con IBPs durante más de 2 años, presentando hipomagnesemia sintomatica detectada un año después de iniciar dicho tratamiento, la cual mejoro con el uso de suplementos y la suspensión progresiva del IBPs. [14]

Un alto grado de apego al tratamiento parece ser un factor de riesgo para desarrollar hipomagnesemia. [10]

Ninguna indicación para uso de IBPs está particularmente asociada con desarrollo de hipomagnesemia. No está clara la relación de la dosis del fármaco con el desarrollo de hipomagnesemia pero se ha sugerido que la probabilidad es mayor con dosis altas. Una paciente con síndrome de Zollinger-Ellison en tratamiento con pantoprazol 160mg/día durante 2 años no desarrollo ninguna complicación aparente, sin embargo 2 meses después de ingresar a un protocolo de estudio con tratamiento a base de esomeprazol 240mg/día desarrollo hipomagnesemia grave. [13]

La presentación clínica incluye un espectro de manifestaciones que va desde una forma asintomática hasta arritmias cardiacas graves dependiendo de la magnitud de la hipomagnesemia y de la asociación con hipocalcemia e hipocalemia. Se puede presentar fatiga, parestesias, convulsiones, ataxia, delirium, desorientación, espasmo carpopedal, síntomas gastrointestinales y arritmias cardiacas graves. Algunos presentan condiciones que pueden contribuir al desarrollo de hipomagnesemia como uso de diuréticos, gastroenteritis bacteriana, linfangiectasia intestinal, cirugía intestinal previa; pero en la hipomagnesemia secundaria a IBPs las concentraciones plasmáticas de magnesio vuelven a lo normal hasta que se suspende el fármaco. [10]

Hoorn EJ et al (2010), estudiaron a 63 mujeres y 73 hombres tratados con esomeprazol y 62 mujeres y 81 hombres tratados con pantoprazol quienes desarrollaron hipomagnesemia sintomática 3 años después del inicio de los mismos, asociados en ambos grupos al uso de Diuréticos. [16]

Las concentraciones plasmáticas de magnesio en pacientes sintomáticos con hipomagnesemia asociada a IBPs oscilan en rangos de 0.12 mg/dl-0.85 mg/dl, estos valores excepcionalmente bajos son raros en adultos excepto en pacientes críticamente enfermos con sepsis grave, posterior a quimioterapia basada en platino y después de cirugía intestinal mayor.[9]

Además de la hipomagnesemia los pacientes comúnmente tienen hipocalcemia e hipocalemia. [17]

Con respecto a el calcio, el organismo de un adulto contiene aproximadamente 25 mg de este electrolito por kilo de peso seco. La mayor parte se encuentra en el esqueleto como fosfato, el 2-3% en los tejidos blandos y el 1% en el líquido extracelular El calcio plasmático representa el 0,03% del calcio total del organismo, y puede ser dividido en tres fracciones: a) unida a las proteínas y no filtrable por el riñón (40%); b) difusible pero no ionizada, formando quelatos con los aniones séricos: bicarbonato, fosfato, lactato, sulfato y citrato (13%); y c) ionizada (47%). La fracción ionizada es la única fisiológicamente activa y regulada homeostáticamente. [22]

La regulación del calcio es crítica para el normal funcionamiento celular, la transmisión neural, la estabilidad de la membrana celular, la estructura del hueso, la coagulación de la sangre y el procesamiento de señales intracelulares. Las múltiples funciones esenciales de este catión bivalente se continúan estudiando, particularmente en cuanto a sus efectos cardiopulmonares, procesos de muerte celular y apoptosis y en el fenómeno patológico de isquemia-reperfusión. El calcio es absorbido casi exclusivamente en el duodeno, yeyuno e ileon. Cada uno de estos segmentos intestinales tiene una alta capacidad absortiva para el calcio. Del calcio ingerido se absorben aproximadamente 400 mg por el intestino; la pérdida de calcio por las secreciones intestinales alcanza a 200 mg/día. Por lo tanto, la absorción neta de calcio alcanza a 200 mg/día. [23]

Como se describe, este electrolito presenta múltiples funciones, dentro de las mas determinantes se encuentra el funcionamiento óseo, por lo tanto un déficit del mismo, independientemente de la causa, conlleva a un riesgo alto de desarrollar osteoporosis y por lo tanto fracturas.

En el año 2010 la FDA, emitió un reporte sobre la seguridad de los IBPs de venta sin receta y su posible asociación con un aumento de riesgo fracturas de la cadera, la muñeca y columna vertebral. [21]

El mecanismo fisiopatológico de la asociación entre IBPs y el riesgo de osteoporosis y fractura, es todavía incierto, existe la hipótesis de una disminución de la absorción de calcio debida a la supresión de la secreción de acido clohidrico inducida por estos fármacos; la disminución de la vitamina B12 también jugaría un doble papel: disminución de la actividad osteoblástica y la inducción de homocisteinemia. La homocisteinemia reduce la dureza ósea al interferir con los enlaces de colágeno, un mecanismo independiente de la densidad mineral ósea. De acuerdo a estas hipótesis, para relacionar fisiopatológicamente la IBPs con aumento de riesgo de fractura, no debería esperarse como prueba la disminución de la densidad ósea; por otro lado, también debe adicionarse la hipótesis de un incremento en síndrome de caídas en adultos mayores asociado a trastornos neurológicos relacionados con la deficiencia de vitamina B_{12}. [21].

Vestergaard et al, en el 2006, realizaron un estudio de casos y controles de base poblacional, con un total de 124.655 casos con fractura de 373.962 controles emparejados por edad y sexo. Presentaron una edad promedio de 43 años, y se demostró un aumento del riesgo relativo de fracturas en un 95%, por el uso de IBP de forma prolongada. [24]

Yang et al, en el 2006, realizaron un estudio anidado de casos y controles, obteniendo como resultado 13.556 casos con fractura de 135.386 controles emparejados por sexo, edad y duración del seguimiento. Presento una edad promedio ≥ 50 años (media 77 años). Demostrándose un aumento en el riesgo de fracturas después de año de uso de IBPs, aumentando el riesgo inclusive a mayor dosis. [25]

Relacionado al tratamiento de la Hipomagnesemia, el paso más importante es suspender los IBPs y sustituirlos por antagonistas de receptores H2 de histamina (ARH2). Con el retiro de los IBPs las concentraciones plasmáticas de magnesio regresan a lo normal en todos los casos. [11-12]

En pacientes que deban continuar con IBPs 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. Otra opción es administrar IBP de baja potencia como pantoprazol en días alternos con ARH2 junto a la suplementación oral de magnesio. [18-19]

El tratamiento de emergencia en los casos graves consiste en reponer 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 periodo de 30 minutos-1 hora. Después de esto pueden administrarse 4- 8 mmol de magnesio elemental en 6-8 horas y repetirse si fuera necesario. Se recomienda limitar el reemplazo de magnesio intravenoso a menos de 50 mmol en 24 horas . [20]

En los casos que se presentan con hipocalcemia e hipokalemia es necesario administrar suplementos de estos iones por vía oral o intravenosa dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. [20]

Objetivo general

Evaluar la relación entre el uso prolongado de los inhibidores de bomba de protones, la hipomagnesemia e hipocalcemia en los pacientes de consulta externa de Gastroenterología, del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, en el periodo comprendido entre Abril de 2015 y Octubre de 2015.

Objetivos específicos

1. Identificar los niveles séricos de magnesio en los pacientes con uso prolongado de inhibidores de bomba de protones.
2. Identificar los niveles séricos de calcio en los pacientes con uso prolongado de inhibidores de bomba de protones.
3. Relacionar los niveles de magnesio y calcio en sangre con el tiempo de uso de inhibidores de bomba de protones.
4. Establecer las indicaciones en las que se usan mas frecuentemente de forma crónica los inhibidores de bomba de protones.
5. Establecer los síntomas mas frecuentes relacionados con la hipomagnesemia e hipocalcemia.

Aspectos Éticos

El proyecto será sometido a la Comisión de Bioética del Hospital Central del IVSS "Dr. Miguel Pérez Carreño" para su consideración. Se ha diseñado un formato de consentimiento informado, que cumple con las normas inherentes para este tipo de investigaciones. A aquellos pacientes que no acepten ingresar en el presente proyecto les será respetada su decisión.

MÉTODOS

Tipo de estudio.

Se realizo un estudio de tipo prospectivo, transversal, descriptivo, en la unidad de Gastroenterología del Hospital Central del IVSS "Dr. Miguel Pérez Carreño durante el periodo entre Junio de 2015 y Noviembre de 2015.

Población y muestra

Pacientes asistentes al área de consulta externa de Gastroenterología del Hospital Central del IVSS "Dr. Miguel Pérez Carreño, la muestra esta constituida por pacientes asistentes al área de consulta externa de Gastroenterología del Hospital Central del IVSS "Dr. Miguel Pérez Carreño que aceptaron participar en el estudio en el periodo comprendido Junio de 2015 y Noviembre de 2015.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 21 años
- Pacientes que acepten participar en el estudio al firmar el consentimiento informado.
- Pacientes con uso prolongado (> 6 meses) de Inhibidor de bomba de protones.
- Pacientes que forman parte de la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Dr. Miguel Perez Carreño.

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con enfermedad renal crónica conocida
- Pacientes con cirugía gastrointestinal previa.
- Pacientes con diagnostico previo de osteopenia y/u osteoporosis.
- Paciente con uso de suplementos multivitaminicos.
- Pacientes con uso de IBPs con excipientes como Estearato de Magnesio, Dihidrato de Magnesio, Trihidrato de Magnesio. (Nexium®, Zoltum®, Tecta®, Esoz®),

Mylanta®, Maalox®, Titralac®, Esteroides, Aldactone, Digoxina, Antidepresivos triciclicos.

Instrumento de recolección de datos

El instrumento de la recolección de datos del presente estudio (favor ver Anexo), se encuentra estructurado en dos segmentos, el primero correspondiente a la ficha patronímica del paciente que contiene datos de identificación, epidemiológicos pertinentes, y la segunda parte está constituida por las preguntas referentes a los datos de los laboratorios.

Registro de datos

Para este fin se ha desarrollado un formato el cual corresponden a los anexos.

Tratamiento Estadístico

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. En el caso del tiempo de IBP, se calculó su mediana e identificó valor mínimo y máximo. La relación del tiempo con IBP respecto a la concentración de calcio y de magnesio, se realizó con la prueba ANOVA de una vía. Se aplicó la prueba post-hoc de Bonferroni en el contraste de indicadores del tiempo con IBPs. La relación entre tipo de IBPs y síntomas, se evaluó con la prueba chi-cuadrado de Pearson. En el caso de tiempo con IBPs y síntomas, se aplicó también la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con RStudio versión 3.01.33.

RESULTADOS

La tabla 1 mostró los indicadores epidemiológicos y clínicos, la edad promedio de los sujetos evaluados fue 57 ± 15 años; en su mayoría mujeres (65,4%); el consumo de IBPs fue en la mayoría de los casos omeprazol (53,1%) y en menor medida pantoprazol (14,5%); el tiempo de consumo de IBPs fue de 12 meses (rango: 6 – 120 meses); la concentración media de calcio fue 9,4 ± 0,6 mg/dl y de magnesio de 1,8 ± 0,3 mg/dl.

La tabla 2 sintetizó los episodios relacionados a indicación del IBPs, siendo en la mayoría de los casos por gastropatía (69,2%), Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (20,1%) y ulcera péptica (10,7%); en general, no hubo síntomas en 84% de los pacientes, y de los presentes, 7,5% correspondió a calambres, debilidad con 2,2%, palpitaciones 1,6% y parestesias con 4,7%.

La tabla 3 relacionó el tiempo con IBPs de acuerdo a la concentración de calcio y de magnesio, en el caso del calcio, a medida que el tiempo de IBP aumentó, la medida de concentración de calcio disminuyó y fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$), las comparaciones post-hoc de este indicador mostró diferencias entre quienes consumieron menos de 12 meses vs 12-24 meses ($p = 0,046$) como entre aquellos que consumieron menos de 12 meses y más de 24 meses ($p = 0,001$), entre quienes consumieron 12-24 meses respecto a más de 12 meses, sin diferencia ($p = 0,188$). En el caso del magnesio, la comparación tuvo un resultado similar al indicador anterior, a medida que aumenta el tiempo de consumo de IBPs, la concentración de éste disminuye y estadísticamente significativo ($p = 0,001$); al evaluar las diferencias entre tiempo de consumo, se encontró que todos tuvieron diferencias estadísticas.

La tabla 4 relacionó los síntomas de acuerdo al tipo de IBPs, la mayoría de los pacientes que consumieron omeprazol, se asoció a calambres y parestesias; mientras que la mayoría de pantoprazol también a calambres y parestesias; esomeprazol tuvo menor incidencia de síntomas, hubo diferencias estadísticas entre estas proporciones ($p = 0,001$).

La tabla 5 asoció el tiempo con IBPs y síntomas, los pacientes que consumieron éstos con menos de 12 meses, no se reportó síntomas, la incidencia de síntomas aumentó en la medida que se incrementaba el tiempo de consumo de IBPs, y fue una asociación estadísticamente significativa (p = 0,001).

DISCUSION

En este trabajo con respecto a los indicadores epidemiológicos y clínicos, observamos que la edad promedio de los sujetos evaluados fue 57 ± 15 años; en su mayoría mujeres (65,4%); el consumo de IBP fue en la mayoría de los casos omeprazol (53,1%) y en menor medida pantoprazol (14,5%); el tiempo de consumo de IBPs fue de 12 meses (rango: 6 – 120 meses); la concentración media de calcio fue 9,4 ± 0,6 mg/dl y de magnesio de 1,8 ± 0,3 mg/dl. Resultados similares a los encontrados en los estudios realizados por epstein et al en 2006 y cundy et al en 2008, donde el ibp mas utilizado fue el omeprazol, en un periodo de tiempo igual y superior a los 12 meses.

En cuanto a los episodios relacionados a indicación del IBPs, siendo en la mayoría de los casos por gastropatía (69,2%), ERGE (20,1%) y ulcera péptica (10,7%); en general, no hubo síntomas en 84% de los pacientes, y de los presentes, 7,5% correspondió a calambres, debilidad con 2,2%, palpitaciones 1,6% y parestesias con 4,7%. hallazgos similares a los reflejados por Mackay Bladon et al en 2010 y Cano Mejias et al en 2011, quienes demostraron que los síntomas más frecuentes reportados fueron calambres, paresias, debilidad, palpitaciones indicados en su mayoría por gastropatías crónicas y síntomas asociados a ERGE.

En Nuestro trabajo relacionamos el tiempo con IBPs de acuerdo a la concentración de calcio y de magnesio, en el caso del calcio, a medida que el tiempo de IBPs aumentó, la medida de concentración de calcio disminuyó y fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$), las comparaciones post-hoc de este indicador mostró diferencias entre quienes consumieron menos de 12 meses vs 12-24 meses ($p = 0,046$) como entre aquellos que consumieron menos de 12 meses y más de 24 meses ($p = 0,001$), entre quienes consumieron 12-24 meses respecto a más de 12 meses, sin diferencia ($p = 0,188$). En el caso del magnesio, la comparación tuvo un resultado similar al indicador anterior, a medida que aumenta el tiempo de consumo de IBPs, la concentración de éste disminuye y estadísticamente significativo ($p = 0,001$); al evaluar las diferencias entre tiempo de consumo, se encontró que todos tuvieron diferencias estadísticas. Respecto a los niveles séricos de calcio en los estudios realizados por Yang et al 2006, Yu et al 2008, Gray et al

2010 demostraron que a mayor tiempo de uso del IBP, que en términos generales fue en un rango de tiempo estimado entre 1 año y 7 años, fue en descenso, evidenciándose valores más bajos con mayor tiempo de consumo, asimismo los niveles de magnesio en los casos evaluados por Kato et al 2009, Kupiers et al 2009 y Hoornos et al 2010 presentaron resultados similares a los reportados en nuestra investigación.

Los síntomas de acuerdo al tipo de IBPs, la mayoría de los pacientes que consumieron omeprazol, se asoció a calambres y parestesias; mientras que la mayoría de pantoprazol también a calambres y parestesias; esomeprazol tuvo menor incidencia de síntomas, hubo diferencias estadísticas entre estas proporciones ($p = 0,001$). Datos similares a los reportados por Epstein et al 2006, Shabaje et al 2008, Francois et al 2008 entre otros, donde el ibp mas usado fue el omeprazol asociándose en la mayoría de los casos la presencia de calambres y parestesias, como lo reflejado en nuestros resultados.

Con respecto a la asociación entre el tiempo con IBPs y síntomas, encontramos que los pacientes que consumieron éstos (IBPs) en menos de 12 meses, no se reportó síntomas, la incidencia de síntomas aumentó en la medida que se incrementaba el tiempo de consumo de IBPs, y fue una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,001$). Similar a lo reportado por Epstein, Cundy, Francois, Kupiers, Gray, Yu, Roux, entre otros quienes en sus diversos estudios demuestran que a mayor tiempo de uso de los IBPs, aumenta la aparición de síntomas, con un rango promedio entre 1 y 7 años.

CONCLUSIONES

Hemos demostrado que el IBPs de mayor consumo en los pacientes que asisten a la consulta externa de Gastroenterologia del Hospital Dr. Miguel Perez Carreño es el Omeprazol.

El tiempo de uso de los IBPs asociado a la presencia de síntomas, fue mayor a los 12 meses.

Las patologías digestivas más frecuentes en las que se indican estos fármacos como terapéutica fueron: Gastropatías, ERGE y Enfermedad Ulceropéptica.

Los síntomas más frecuentes asociados al uso prolongado de los IBPs, fueron Calambres, debilidad, palpitaciones, parestesias.

A mayor tiempo de consumo del IBPs, las concentraciones séricas de calcio y magnesio disminuyen progresivamente.

Los signos más frecuentes asociados al consumo del Omeprazol fueron los calambres y las parestesias.

RECOMENDACIONES

Solicitar en pacientes con uso de inhibidores de bomba de protones mayor a 12 meses y que presenten síntomas (calambres, parestesias, debilidad, palpitaciones, convulsiones, fracturas), niveles séricos de calcio y magnesio.

Establecer protocolos de estudio, para definir la correcta indicación de los Inhibidores de la bomba de protones y de esta manera darle el uso adecuado y el tiempo correcto a los mismo, obteniendo así, un manejo integral de los pacientes de la unidad.

Esperamos que este trabajo sirva de base para desarrollar nuevas investigaciones nacionales con respecto a posibles efectos adversos por el uso prolongado de IBPs.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robinson M, Horn J. Clinical Pharmacology of Protom Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. Drugs 2003; 63:2739-2754.

2. Madanick R. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Much ado about nothing? Cleve Clin J Med. Jan 2011; 78(1):39- 49.

3. J.V. Esplugues y J. Flórez. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva. En: J. Flórez. Director. Farmacología humana. 5ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2008 p. 757-84.

4. United States Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibitor drugs. Silver Spring, MD: FDA; 2011 Mar 2.

5. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep. 2008 Dec; 10(6): 528-34.

6. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology. 2008 Jun;134(7):1842-60.

7. Maguire M. E. (1990): Magnesium: a regulated and regulatory cation. En Sigel H., Sigel A. Metal ions in biological systems. Ed Marcel Dekker Inc., New York, 137-153.

8. Flatman PW. (1991): Mechanism of magnesium transport. Ann. Rev. Physiol. 52, 259-271.

9. Durlach J. (2008): Magnesium in clinical practice. London: John Libbey.

10. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N engl J Med 2006;355:1834-6.

11. Weber T, Moreira GA. Hypomagnesaemia and proton pump inhibitors. Below the tip of the iceberg. Arch Inter Med 2011; 35: 112-117.

12. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in longterm users of proton-pump inhibitors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69: 338-341.

13. Metz DC, Stosek MB, Ruszniewsky 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

14. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. BMJ. 2008: 337-425.

15. Francois M, Lévy-Bohbot N, Caron J, Durlach V. Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: A rare case of hypomagnesemic hypoparathyroidism? Ann d'Endocrinol. 2008;69:446-8.

16. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A Case series of proton pump inhibitor---induced hypomagnesemia. Am J Kid Dis. 2010;56:112-6.

17. 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.

18. 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.

19. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. QJM 2010; 103: 387-395.

20. Sue DY, Bongard FS. Líquidos, electrolitos y equilibrio acido base. Editor, Morales Saavedra JL. Diagnóstico y tratamiento en cuidados intensivos, 3ª edición. Manual moderno. México D.F; 2009: pp 51-54.

21. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm

22. Bushinsky D., Monk R.: Calcium. Lancet 352:306-1998.

23. Boden S., Kaplan F.: Calcium homeostasis. Orthop Clin North Amer 21:31-1990.

24. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology. 2010 Oct; 139(4):1115- 27. Epub 2010 Aug 19.

25. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Calcif Tissue Int 2006;79:76-83.

ANEXOS

Hospital Dr. Miguel Perez Carreño
Curso de Especialización en Gastroenterologia

Consentimiento informado

Título del Protocolo:
Hipomagnesemia e hipocalcemia con el uso prolongado de inhibidores de bomba de protones

Autor: Dra. Carolina De La Rosa B; Dr. Uslar Diaz M.

Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación que está estudiando a los pacientes de la consulta externa, para identificar los niveles de calcio y magnesio relacionados a el uso prolongado de inhibidores de bomba de protones y sus posibles sintomas asociados. A través de este estudio, se aportarán datos científicos de interés para la institución y la población venezolana.
Entiendo que me realizaran una entrevista de 15 minutos aproximadamente, en donde se me practicara dos cuestionarios, los cuales leeré y responderé cuidadosamente y me practicaran un examen fisico.
Mi participación es voluntaria y tengo la posibilidad de retirarme de este estudio en cualquier momento sin dar razones, ni tampoco sin que esto me perjudique. Autorizo a los autores a manejar los resultados de este estudio con fines de investigación, pudiendo ser publicados, pero mi nombre o identidad no será revelado y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial, a menos que mi identidad sea solicitada por ley.
Declaro que se me ha explicado la naturaleza y fines del estudio; y de ser solicitada información adicional, la misma será suministrada por los autores en un tiempo prudencial.
Yo, _____, CI_____ habiendo previamente comprendido la naturaleza del estudio, así como sus riesgos y beneficios declaro estar de acuerdo en participar en este estudio de forma libre y voluntaria.
Firma del paciente:_____

Declaro que expliqué el estudio (procedimientos, riesgos, y beneficios) al paciente, y aclaré las dudas que surgieron. Así mismo, declaro que otorgué al paciente el tiempo suficiente para que leyese la información y se decidiese en cuanto a su participación en el estudio.

Los responsables del estudio son: Carolina De La Rosa B.; Uslar Diaz M. y puede ubicarlos en la unidad de Gastroenterologia del Hospital Dr. Miguel Perez Carreño

Firma de los investigadores: Carolina De La Rosa B.; Uslar Diaz M.

_____

Firma de Testigo _____ CI: _____

ENCUESTA

HIPOMAGNESEMIA E HIPOCALCEMIA CON EL USO PROLONGADO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

- **DATOS PERSONALES**

Nombre y Apellido:_____ Fecha:_____

Edad: _____Sexo:_____ #CI:_____ #HC:_____

Teléfono:_____

- **ANTECEDENTES PERSONALES**

◯ **HTA** ◯ **OSTEOPOROSIS** ◯ **OSTOPENIA**

◯ **DM** ◯ **CIRUGIA GASTROINTESTINAL** **TIPO:_____**

◯ **NEFROPATIA** ◯ **CARDIOPATIA** ◯ **ONCOLOGICOS**

◯ **ERGE** ◯ **GASTROPATIA** ◯ **ENF. ULCEROPEPTICA**

- **USO DE INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES?**

SI_____ NO_____ Cual?:_____

TIEMPO DE USO:

< 3 meses: _____ 3 – 6 meses:_____ 6 – 12 meses: _____ > 12 meses:_____

INDICACION:_____

- **USO DE MEDICAMENTOS?**

Diuréticos: _____Suplemento vitamínico: _____

Esteroides:_____ Otros:_____

- **HA PRESENTADO SINTOMAS EN LOS ULTIMOS 6 MESES COMO:**

Parestesias:____ Calambres: ____ Tetania:____ Fracturas:____ Mareo:____

Debilidad:____ Convulsiones:____ Arritmias:____ Dolores Óseos:_____

- **NIVELES DE CALCIO SERICO: _____ mg/dl FECHA:_____**

- **NIVELES DE MAGNESIO SERICO: _____ mg/dl FECHA:_____**

Tabla 1.

Característica de la muestra según indicadores epidemiológicos y clínicos.

Variables	**Estadísticos**	
n	318	
Edad (años)(*)	57 ± 15	
Género		
Masculino	110	34,6%
Femenino	208	65,4%
Tipo de IBP		
Esomeprazol	103	32,4%
Omeprazol	169	53,1%
Pantoprazol	46	14,5%
Tiempo con IBP (meses)(**)	12 (6 - 120)	
Calcio sérico (mg/dl)(*)	9,4 ± 0,6	
Magnesio sérico (mg/dl)(*)	1,8 ± 0,3	

(*) media ± desviación estándar

(**) mediana (mínimo - máximo)

Tabla 2.

Característica de la muestra según indicación y síntomas.

Variables	**n**	**%**
Indicación		
ERGE	64	20,1
Gastropatía	220	69,2
Ulcera péptica	34	10,7
Síntomas		
Niega	267	84,0
Calambres	24	7,5
Debilidad	7	2,2
Palpitaciones	5	1,6
Parestesias	15	4,7

Tabla 3.

Relación del tiempo con IBP según concentración de calcio y magnesio.

	Tiempo con IBP		
Variables	**< 12 meses**	**12-24 meses**	**> 24 meses**
n	122	158	38
Calcio	9,5 ± 0,6	9,3 ± 0,6	9,1 ± 0,6
Magnesio	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,3	1,5 ± 0,4

Comparación en calcio:

Global: p = 0,002

Prueba post-hoc según Bonferroni:

< 12 meses vs 12-24 meses: p = 0,046

< 12 meses vs >24 meses: p = 0,002

12-24 meses vs > 24 meses: p = 0,188

Comparación en calcio:

Global: p = 0,001

Prueba post-hoc según Bonferroni:

< 12 meses vs 12-24 meses: p = 0,001

< 12 meses vs >24 meses: p = 0,001

12-24 meses vs > 24 meses: p = 0,001

Valores expresados como media ± desviación estándar

Tabla 4.

Relación del tipo de IBP según síntomas.

	Esomeprazol		Omeprazol		Pantoprazol	
Síntomas	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Niega	101	98,1	127	75,1	39	84,8
Calambre	1	1,0	19	11,2	4	8,7
Debilidad	1	1,0	6	3,6	0	0,0
Palpitaciones	0	0,0	4	2,4	1	2,2
Parestesias	0	0,0	13	7,7	2	4,3

p = 0,001

Tabla 5.

Relación del tiempo con IBP según síntomas.

	Tiempo con IBP					
	< 12 meses		12-24 meses		> 24 meses	
Síntomas	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Niega	122	118,4	130	82,3	15	39,5
Calambre	0	0,0	11	7,0	13	34,2
Debilidad	0	0,0	5	3,2	2	5,3
Palpitaciones	0	0,0	3	1,9	2	5,3
Parestesias	0	0,0	9	5,7	6	15,8

p = 0,001