



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010

INIBITORI DI POMPA PROTONICA ED IPOMAGNESEMIA

I dati della segnalazione

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono presenti 2 segnalazioni di tetania associata ad ipomagnesemia, in seguito all'uso prolungato di inibitori di pompa protonica. Le due schede provengono dallo stesso ospedale e si riferiscono ad un uomo di 73 anni e ad una donna di 79, che hanno sviluppato tetania, associata con ipomagnesemia ed ipocalcemia dopo rispettivamente 6 anni di terapia con omeprazolo e 10 anni di terapia con pantoprazolo.

In entrambe le schede la reazione avversa ha provocato l'ospedalizzazione ma si è risolta con una guarigione completa. Nelle due schede non vi è menzione di co-morbilità ed in un solo caso vi è la concomitante terapia con aspirina.

Altre fonti di informazione

Gli IPP sono tra i farmaci più largamente prescritti e le cui indicazioni spesso giustificano un loro uso prolungato nel tempo e sebbene siano considerati farmaci ben tollerati, stanno emergendo sempre nuove e frequenti reazioni avverse.

In particolare in Letteratura negli ultimi anni, sono comparsi vari case report di ipomagnesemia insorta dopo terapia prolungata con IPP. Nonostante la casistica sia ormai nutrita, non è ancora stato possibile identificare in via univoca la causa precisa di tale ADR. Tale reazione non è presente nella scheda tecnica di nessun inibitore di pompa protonica.

Perché accade

Il magnesio è il secondo catione più comune nella cellula e svolge ruoli chiave in molti processi intracellulari. La sua omeostasi è garantita dall'equilibrio tra l'assorbimento intestinale e l'escrezione (e riassorbimento) renale, nonché dallo scambio con l'osso, che rappresenta più della metà dei suoi depositi. (1)

Una carenza di magnesio (ipomagnesemia) può comparire in molte situazioni patologiche e può causare tetania, convulsioni, aritmie cardiache, ipoparatiroidismo ed ipocalcemia/ipopotassiemia. (2)

L'assorbimento del magnesio, presente negli alimenti, avviene nell'intestino in due modi:

I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010

*AIFA in collaborazione con i
Centri Regionali di Farmacovigilanza*

- Passivamente (prevalentemente nel piccolo intestino), attraverso gli spazi paracellulari e secondo gradiente di concentrazione. (1).
- Attivamente (quasi esclusivamente nel colon e nel tubulo contorto distale del rene) tramite dei trasportatori transcellulari saturabili, appartenenti alla famiglia delle proteine di canale (TRP) e chiamati TRPM6 e TRPM7, che intervengono qualora vi sia un basso apporto alimentare di magnesio e si renda necessario un recupero maggiore del catione (1).

Una mutazione di TRPM6 è stata identificata come causa della ipomagnesemia primaria, una patologia autosomica recessiva rara, le cui conseguenze (tetania e convulsioni) si manifestano fin dalla prima infanzia. Questa malattia ha aiutato a spiegare il ruolo del TRPM6 nell'assorbimento del magnesio sia renale che intestinale. Ma la funzione di questo trasportatore può essere influenzata da molti fattori. (3)

Tendendo presente che le cause dell'ipomagnesemia possono essere di origine intestinale o renale, si è ipotizzato che in corso di terapia con IPP questa possa essere dovuta più ad un malassorbimento intestinale che ad una perdita renale, in quanto nei casi esposti in letteratura è stata valutata la magnesuria, che risultava bassa.(3) Inoltre l'aumento di apporto orale di magnesio ha normalizzato la magnesemia, per cui il problema non è nel trasportatore passivo ma in quello attivo, che ha perso la funzione di regolare l'assorbimento intestinale e/o il riassorbimento renale del catione.(4) L'ipotesi più accreditata quindi è che gli IPP, abbassando la concentrazione di acido cloridrico, altererebbero (down-regulation) l'espressione ed il funzionamento del TRPM6 (1). L'ipocloridria da sola però non rende ragione del fatto che a fronte di un numero elevato di pazienti in terapia con gli IPP, solo un numero ridotto presenta ipomagnesemia: probabilmente si tratta di pazienti geneticamente predisposti, in seguito ad una mutazione (eterosomica) genetica del trasportatore. In condizioni fisiologiche quindi questi pazienti sarebbero asintomatici, ma con una terapia a base di IPP potrebbero sviluppare ipomagnesemia. (1) Si ritiene inoltre allo stato attuale che l'ipomagnesemia indotta dagli IPP sia un effetto di classe. (5)

Commento

Molti farmaci inducono una riduzione dei valori ematici del magnesio, ma tutti in seguito ad una perdita renale, quindi gli IPP al momento sarebbero gli unici a determinare un ridotto assorbimento intestinale del magnesio. (4)

Negli studi a breve termine gli IPP non hanno avuto effetti sull'assorbimento del magnesio, quindi è verosimile che ci vogliano parecchi anni perché questa ADR si slatentizzi probabilmente perché le riserve dell'organismo sono sufficienti per lunghi periodi di tempo. Il deficit di assorbimento del magnesio è reversibile, con la sospensione degli IPP. In molti soggetti con problematiche gastriche serie l'utilizzo degli IPP è fondamentale. In questo caso è auspicabile un utilizzo intermittente degli stessi, in modo da non incorrere nell'ipomagnesemia. (4)

Come comportarsi

I due casi presenti nella RNF probabilmente potrebbe rappresentare la punta dell'iceberg di pazienti con ipomagnesemia da IPP, molto probabilmente misconosciuta e non correlata alla terapia in atto. E' quindi auspicabile una attenta vigilanza su questa particolare reazione che comporta sintomi preoccupanti ma che se riconosciuta in tempo è rapidamente reversibile con la sospensione del farmaco.

Per saperne di più

- (1) – “Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton-pump inhibitor” Regolisti G. et al. Am J Kidney disease, Vol. 56, n°1 (July), 2010:168-174
- (2) – “Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease” – Todd. R. A, Hoenderop H.G. and Bindels R.J. – J Am Soc Nephrol (2008);19: 1451-1458.
- (3) – “Hypomagnesemia due to use of proton pump inhibitors – a review” – Kuipers M.T., Thang H.D., Arntzenius A.B. Netherland J Med, May 2009; Vol 67:169-172
- (4) – “Severe hypomagnesemia in long-term users of proton-pump inhibitors” Cundy T. and Dissanayake A. – Clin Endocrinol (2008); 69:338-341.
- (5) – “A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia” Ewout J.Hoorn, et al – Am J Kidney dis, vol 56, n°1 (July), 2010:112-116