



Capítulo 11

Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio

Mariano Rodríguez Portillo

- 1. ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DEL CALCIO SÉRICO**
 - 1.1. Hipercalcemia
 - 1.2. Hipocalcemia
- 2. ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DE FÓSFORO SÉRICO**
 - 2.1. Hipofosfatemia
 - 2.2. Hiperfosfatemia
- 3. ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DE MAGNESIO SÉRICO**
 - 3.1. Hipomagnesemia
 - 3.2. Hiper magnesemia
- 4. BIBLIOGRAFÍA REDOMENDADA**

1. ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DEL CALCIO SÉRICO

Un adulto tiene 1,4 kg de calcio, y el 99% se encuentra en el hueso. La concentración de calcio plasmático se sitúa entre 8,9 y 10,3 mg/dl, pero dentro de la célula es 10.000 veces menor. El 40% del calcio plasmático está unido a proteínas, principalmente albúmina (por 1 gm/l de descenso de albúmina, el calcio sérico total disminuye 0,9 mg/dl); el 6% está unido a fosfatos, citrato y bicarbonato, y el 54% es calcio iónico. Los valores normales de calcio iónico se sitúan entre 4,6 y 5,1 mg/dl, y es importante recordar la equivalencia: 1 mMol = 2 mEq/l = 4 mg/dl de calcio.

Los niveles de calcio son regulados principalmente por la acción de la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D (el calcitriol, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, es el meta-

bolito más activo) y la calcitonina. Los órganos responsables en la regulación del calcio son el hueso, el intestino y el riñón:

- Hueso: la PTH libera calcio del hueso. La calcitonina disminuye la liberación de calcio del hueso, pero en seres humanos influye poco en el mantenimiento de los niveles de calcio. Los metabolitos de la vitamina D tienen una acción permisiva en el hueso sobre el efecto calcémico de la PTH.
- Intestino: el calcio se absorbe en el duodeno y el yeyuno por dos mecanismos distintos: uno *pasivo*, por gradiente químico y eléctrico, y uno *activo*, dependiente de calcitriol. Una dieta normal debe contener 1 g de calcio/día; en condiciones normales se absorben 0,2-0,3 g, y 0,7-0,8 g se eliminan en las heces.
- Riñón: el calcio plasmático no unido a proteínas se filtra, y el 60% se reabsorbe en el túbulo proximal. La reabsorción aumenta en estados de depleción de volumen, y viceversa. Un 20% del calcio filtrado se reabsorbe en el asa de Henle; la administración de furosemida disminuye la absorción de calcio a este nivel siempre que no haya depleción de volumen. Un 10% se reabsorbe en el túbulo contorneado distal, y las tiazidas y la PTH aumentan la reabsorción a este nivel. El 3-10% se reabsorbe en el túbulo colector, y esta cifra aumenta por la acción de PTH, calcitriol, calcitonina y estados de depleción de volumen extracelular.

1.1. Hipercalcemia

Presenta hipercalcemia un 0,05-0,6% de la población general y el 0,6-3,6% de los enfermos hospitalizados. La causa más frecuente en la población general es el hiperparatiroidismo primario (54%), y en enfermos hospitalizados, la neoplasia (50%).

1.1.1. Etiología

1.1.1.1. Aumento de la reabsorción ósea

Se observa aumento de la reabsorción ósea en las siguientes circunstancias

- **Neoplasias:** un 10-20% de los enfermos con neoplasia tienen hipercalcemia. Ésta puede producirse por dos mecanismos distintos: por metástasis osteolítica (cáncer de mama, **mieloma**, linfoma) y por factores humorales liberados por células tumorales, como el péptido relacionado con la parathormona (PTHrP), que actúa sobre los mismos receptores de la PTH nativa y que puede cuantificarse mediante radioinmunoanálisis específico, factores de crecimiento tumoral y prostaglandinas. La hipercalcemia humoral es más frecuente en el carcinoma escamoso de pulmón, y en tumores de cabeza, cuello, esófago, riñón, vejiga y ovario. Merece especial atención el aumento de la reabsorción ósea en pacientes con mieloma, en los que se presenta como la complicación metabólica más frecuente, debida al incremento de osteólisis osteoclástica.

Pueden darse casos de crisis hipercalcémicas, que requieren intervención médica urgente.

- **Hiperparatiroidismo primario:** el exceso de PTH, además de liberar calcio del hueso y disminuir la excreción renal, aumenta la producción renal de calcitriol, que aumenta la absorción intestinal de calcio. En la hipercalcemia grave la filtración glomerular de calcio supera la reabsorción tubular y se produce hipercalcemia.
El 85% de los enfermos con hiperparatiroidismo primario presentan adenomas; el 15%, hiperplasias, y el 1%, carcinomas. El hiperparatiroidismo primario puede asociarse a otras alteraciones endocrinas (enfermedades hereditarias autosómicas dominantes), como la adenomatosis endocrina múltiple, que se clasifica en tipo I, asociado a tumores pituitarios y pancreáticos, y tipo II, asociado a feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides. El hiperparatiroidismo primario se observa con frecuencia en enfermos que han recibido radioterapia en el cuello.
- **Inmovilización:** el mecanismo no es totalmente conocido; parece que se produce porque la velocidad de resorción ósea es mayor que la de formación de hueso.
- **Hipertiroidismo:** posiblemente la tiroxina (T_4) y la triyodotironina (T_3) estimulen directamente el la resorción ósea.
- **Intoxicación por vitamina A** o de su análogo, el cis-retinoico.
- **Postransplante renal:** Puede observarse si mantienen niveles elevados de PTH.
- **Feocromocitoma:** El exceso de catecolaminas estimulan la secreción de PTH y aumentan directamente la resorción ósea. Además, enfermos con feocromocitoma pueden producir PTHrP.
- **Litio:** en presencia de niveles elevados de litio se necesitan concentraciones más altas de calcio para inhibir la secreción de PTH.

1.1.1.2. Aumento de la absorción intestinal de calcio

Se observa aumento de la absorción intestinal de calcio en las siguientes situaciones:

- **Intoxicación vitamina D.**
- **Granulomatosis:** los macrófagos del granuloma contienen la enzima 1α -hidroxilasa, que convierte el $25(OH)_2D_3$ en calcitriol, lo que causa hipercalcemia. Las enfermedades granulomatosas que más a menudo se asocian a hipercalcemia son la sarcoidosis (v. cap. 7) y tuberculosis. La hipercalcemia puede observarse también en la histoplasmosis, la beriliosis, la coccidioidomicosis, la lepra, la candidiasis diseminada y en pacientes con implantes de silicona.
- **Síndrome de leche y alcalinos:** se debe a la ingesta de gran cantidad de calcio (>5 g/día) y alcalinos, lo que puede ocurrir en enfermos con úlcera péptica.
- **Acromegalia:** niveles elevados de hormona del crecimiento estimulan la producción de calcitriol.

1.1.1.3. Mutaciones del sensor de calcio extracelular

Se observan mutaciones del sensor de calcio extracelular en las siguientes enfermedades:

- **Hipercalcemia-hipocalciuria familiar:** es una enfermedad autosómica dominante que se debe a una mutación del receptor de calcio a nivel renal y de las paratiroides. En estos enfermos se observa un aumento de la reabsorción tubular de calcio y un defecto de inhibición de la secreción de PTH en situación de hipercalcemia.
- **Hiperparatiroidismo grave del neonato:** es la forma homocigótica de la hipercalcemia-hipocalciuria familiar. El recién nacido afecto presenta hiperparatiroidismo grave que requiere paratiroidectomía.

1.1.1.4. Otras

Puede producirse hipercalcemia como consecuencia de la movilización del calcio previamente depositado en tejidos blandos. Éste es el caso de la hipercalcemia que se observa durante la recuperación de la insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis, sobre todo si los pacientes han recibido calcio durante el período de insuficiencia renal.

1.1.2. Manifestaciones clínicas

El espectro de síntomas es amplio, desde no haber manifestación clínica alguna hasta producirse un coma con peligro inminente de muerte. En general depende de la rapidez con la que se ha incrementado el nivel de calcio sérico y del grado de hipercalcemia.

- **Sistema nervioso central:** depresión, alteraciones del comportamiento y de la memoria, disartria, confusión, convulsiones e incluso coma.
- **Sistema nervioso periférico:** debilidad muscular y disminución de los reflejos.
- **Sistema cardiovascular-pulmonar:** acortamiento del espacio QT; hipertensión arterial porque aumenta el tono de la musculatura lisa del vaso. Si la hipercalcemia es crónica pueden producirse calcificaciones valvulares, así como en pulmón y arterias.
- **Sistema renal y alteraciones electrolíticas:** aumentan las pérdidas renales de sodio y agua, produciendo disminución del volumen extracelular, que, a su vez, disminuye el filtrado glomerular. El calcio también disminuye el filtrado glomerular directamente porque disminuye el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. Es importante tener presente que cuando el filtrado glomerular disminuye, se filtra menos calcio y los niveles de calcio plasmático se incrementan aún más.

La disminución del volumen extracelular inducida por hipercalcemia da lugar a alcalosis metabólica con hipopotasemia. Cuando la hipercalcemia es debida al aumento de PTH puede producirse un descenso moderado del bicarbonato plasmático, ya que el exceso de PTH disminuye la absorción proximal de bicarbonato.

La hipercalcemia aumenta la excreción renal de magnesio y favorece la hipomagnesemia. La hipercalcemia aguda puede producir focos de necrosis tubular. La hipercalcemia crónica produce nefrocalcinosis y litiasis renal. La nefrocalcinosis produce diabetes insípida nefrogénica, nefropatía perdedora de sal y acidosis tubular renal, y favorece la progresión de la insuficiencia renal.

- **Sistema digestivo:** estreñimiento, náuseas y vómitos como consecuencia de la disminución de la motilidad intestinal. Se observa pancreatitis con relativa frecuencia en las hipercalcemias agudas, debido al depósito de calcio en los conductos pancreáticos.
- Los niveles elevados de PTH producen osteítis fibrosa y anemia. También puede observarse artralgias y condrocalcinosis.

1.1.3. Tratamiento

1.1.3.1. *Aumentar la excreción renal de calcio*

- **Restaurar el volumen extracelular:** asegurarse de que el volumen extracelular no está disminuido. La infusión de suero salino fisiológico (0,5-1 l/h y después reducir a 0,3 l/h) debe ser el primer paso en el tratamiento de la hipercalcemia. Es conveniente monitorizar el volumen infundido y el de orina; durante las primeras 24 horas debe conseguirse un balance positivo de 1,5-2,5 l. Hay que recordar que en estos enfermos el sodio urinario puede que no sea un buen indicador del grado de depleción del volumen extracelular, ya que debido a la hipercalcemia la reabsorción tubular de sodio está disminuida y sólo en los casos extremos de depleción de volumen extracelular se observará una disminución de la fracción de excreción de sodio.
- **Mantener la diuresis y la excreción renal de sodio:** mantener una infusión de suero salino de 250 ml/h, vigilando que la diuresis sea adecuada y evitando la sobrecarga de volumen. Los diuréticos de asa (furosemida o torasemida) producen un aumento de la excreción renal de calcio; nunca hay que utilizar tiazidas, ya que disminuyen la excreción renal de calcio. Los diuréticos deben utilizarse sobre todo si la hipercalcemia es grave y existe peligro de sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca. No se debe iniciar la administración de diuréticos antes de reponer el volumen extracelular, ya que lo disminuyen aun más, con lo que empeora la hipercalcemia. Siempre que se utilicen diuréticos es necesario mantener un registro cuidadoso de las pérdidas urinarias de sodio y agua, y reemplazarlas cada 1-2 horas. Es necesario monitorizar los niveles de electrolitos cada 12 horas, y reponer el potasio y el magnesio si los niveles séricos descienden.
- **Diálisis:** en situaciones de hipercalcemia asociada a insuficiencia renal que no responden a la infusión de suero salino es necesario extraer el calcio mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

1.1.3.2. Disminuir la salida de calcio del hueso

- **Calcitonina:** disminuye la resorción ósea y aumenta la excreción renal de calcio. Su acción hipocalcemiante se observa en pocas horas, pero su efecto dura sólo 24-72 horas. Se administra en dosis de 4-8 UI/kg por vía intramuscular y se repite la misma dosis 12 horas más tarde. El efecto de la calcitonina es corto, por lo que debe añadirse otro agente, como pamidronato o esteroides.
- **Bifosfonatos** (pamidronato): es un análogo de pirofosfato que inhibe la resorción ósea. Debe administrarse lentamente, 60-90 mg en 0,5 l de suero salino durante 4 horas, y repetir la dosis cada día durante 4-5 días. Los niveles de calcio deben descender progresivamente en 24-48 horas y mantenerse descendidos durante 10-15 días. Puede aparecer hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, por lo que deben medirse diariamente los niveles de calcio, magnesio y fosfato. El pamidronato es bastante efectivo en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por enfermedades malignas. Existen otros bifosfonatos además del pamidronato, con diferente potencia y período de acción, que se pueden utilizar en el tratamiento de la hipercalcemia.
- La **plicamicina** (mitramicina) y el **nitrate de galio** han sido de utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia, pero en la actualidad raramente se usan.

1.1.3.3. Disminuir la absorción intestinal de calcio

- **Glucocorticoides:** disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan algo su excreción renal. Están indicados en la hipercalcemia secundaria a intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas, las leucemias y el mieloma múltiple. Se utilizan dosis altas (prednisona: 40-200 mg/día).
- Otras medidas terapéuticas:
 - Restricción del aporte oral o parenteral de calcio.
 - La administración intravenosa de fósforo produce un rápido descenso de los niveles de calcio, pero no es una buena estrategia porque no elimina el calcio, sino que lo deposita en tejidos blandos, lo que provoca la formación de calcificaciones; además, puede producirse una hipocalcemia grave con consecuencias fatales. En la actualidad el fósforo intravenoso prácticamente se ha dejado de usar para el tratamiento de la hipercalcemia.
 - Tratamiento específico, dirigido a tratar la enfermedad que causa la hipercalcemia.

1.1.3.4. Estrategia recomendada para el tratamiento de la hipercalcemia

- Si los niveles de calcio son inferiores a 12 mg/dl: restaurar el volumen extracelular y mantener la diuresis salina mediante la infusión de suero salino y la administración de dosis bajas de furosemida.
- Si los niveles de calcio son superiores a 12 mg/dl: restaurar el volumen y mantener una diuresis salina más agresiva mediante infusión de suero

salino y la administración de furosemida (es necesario monitorizar el estado de hidratación del enfermo). Siempre que existan síntomas de hipercalcemia está justificado utilizar calcitonina para que descendan los niveles de calcio a corto plazo e iniciar tratamiento con bifosfonatos. Se utilizan esteroides si se sospecha un aumento de absorción intestinal de calcio.

1.2. Hipocalcemia

La causa más frecuente de la disminución de la concentración plasmática de calcio total es la hipoalbuminemia, por lo que antes de diagnosticar una hipocalcemia es necesario medir el calcio iónico o corregir los niveles de calcio para la concentración de albúmina. Cuando existe alcalosis el calcio total es normal, pero la fracción de calcio iónico está descendida.

1.2.1. Etiología

1.2.1.1. Disminución de la producción o actividad de la PTH

Los enfermos en los que se observa una disminución de la producción de PTH tienen, además de hipocalcemia, hiperfosfatemia. Aunque la hipocalcemia estimula la producción de calcitriol, los niveles de éste no están elevados porque la elevación de las cifras de fósforo y el descenso de la PTH actúan disminuyendo la síntesis de calcitriol.

1.2.1.1.1. Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo puede ser **hereditario**:

- Idiopático.
- Asociado al desarrollo anormal del timo (síndrome de DiGeorge).
- Asociado a un trastorno hereditario autoinmune con afectación de las glándulas suprarrenales y ovario, alopecia, vitiligo, anemia perniciosa y candidiasis mucocutánea.

También puede ser **adquirido**:

- Quirúrgico: por extirpación o lesión inadvertida de las glándulas paratiroides durante la cirugía de tiroides; también puede ser causado por la extirpación de excesiva cantidad de tejido paratiroideo en la cirugía del hiperparatiroidismo. En enfermos con hiperparatiroidismo secundario y primario con osteítis fibrosa, la disminución de los niveles de PTH después de paratiroidectomía puede producir hipocalcemia incluso si los niveles de PTH han descendido a un rango normal. En estos casos la hipocalcemia es debida a que la gran cantidad de calcio que está siendo incorporada al hueso es mayor que la que se absorbe por el intestino.
- Radiación de las glándulas paratiroides en enfermos con hipertiroidismo tratados con yodo radiactivo.

- Hemosiderosis o hemocromatosis de las glándulas paratiroides: es una causa infrecuente de hipoparatiroidismo, al igual que la posible afectación de las paratiroides por metástasis generalizadas.
- Hipomagnesemia e hipermagnesemia: la hipomagnesemia grave (< 1 mg/dl) produce un defecto de secreción de PTH y una disminución de la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH. Esto parece paradójico, ya que en sujetos sanos una disminución aguda de los niveles de magnesio estimula la secreción de PTH. Posiblemente la hipomagnesemia crónica produce una depleción intracelular de magnesio que interfiere con la secreción de PTH y con la respuesta de las células del hueso a la PTH. La reposición de magnesio corrige el problema con rapidez. La hipermagnesemia también produce disminución de la secreción de PTH.
- Pancreatitis: induce hipocalcemia por precipitación de calcio en las áreas de necrosis.

1.2.1.1.2. Pseudohipoparatiroidismo

Es hereditario. Consiste en un defecto de la unión de la PTH a su receptor y/o defecto en la proteína G del receptor que impide la transmisión de las señales intracelulares. Los niveles de PTH están elevados. Estos enfermos presentan estatura baja, cara redonda y anomalías esqueléticas (braquidactilia).

1.2.1.1.3. Hipocalcemia del neonato

Se atribuye a retraso del desarrollo de las glándulas paratiroides, aunque también suelen influir otros factores, como hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia o deficiencia de vitamina D.

1.2.1.2. Disminución de vitamina D

Además de hipocalcemia, la deficiencia crónica de vitamina D produce raquitismo en niños, y osteomalacia y reducción de la densidad ósea en adultos. Si se acompaña de niveles muy elevados de PTH (p. ej., en la insuficiencia renal) se produce osteítis fibrosa.

- **Insuficiencia renal:** la hipocalcemia y el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario se debe principalmente a dos factores: aumento de los niveles de fósforo y disminución de la producción de calcitriol (v. cap. 27).
- **Hiperfosfatemia grave:** precipita calcio e inhibe la producción de calcitriol, produciéndose hipocalcemia. Esto puede observarse en situaciones de destrucción celular importante, como en la rhabdomiólisis y el tratamiento de ciertas enfermedades malignas linfoproliferativas.
- **Deficiencia nutricional de vitamina D:** se observa cuando existen factores predisponentes, como en prematuros, en fases de rápido crecimiento óseo, en caso de falta de exposición a la luz, malabsorción o cirugía intestinal, y en la enfermedad hepatobiliar.

- **Tratamiento con agentes anticonvulsivos:** los anticonvulsivos aumentan la capacidad de la célula hepática de convertir los metabolitos activos de la vitamina D en inactivos. El problema suele solucionarse administrando suplementos de vitamina D (50.000 U de vitamina D y 1 g de calcio al día).
- **Raquitismo dependiente de vitamina D:** existen dos tipos. El tipo I es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, en la que se observa un defecto en la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa en el riñón responsable de la conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol). Además de hipocalcemia se aprecia pérdida renal de fósforo con hipofosfatemia, hiperparatiroidismo y raquitismo con elevación de la fosfatasa alcalina. Estos enfermos necesitan tratamiento con calcitriol. El tipo II consiste en un defecto del receptor de vitamina D; los niveles de calcitriol son elevados, pero no ejercen su acción sobre las células diana.
- **Malabsorción:** la vitamina D es liposoluble y se absorbe en la porción proximal del intestino delgado; las sales biliares son necesarias para su absorción. Diferentes estados de malabsorción producen deficiencia de vitamina D e hipocalcemia: gastrectomía con gastroyeyunostomía, *bypass* duodenal, eliminación de grasa en la dieta, enfermedad hepatobiliar, insuficiencia pancreática, esprúe, resección intestinal para el tratamiento de la obesidad mórbida, enfermedad de Crohn y diarrea crónica. En estas situaciones suele producirse hipomagnesemia, que empeora la hipocalcemia.
- **Alcoholismo crónico:** debido a que los niveles de calcitriol están descendidos, puede presentarse hipomagnesemia, hipoalbuminemia, malabsorción intestinal, alcalosis y pancreatitis aguda. Además, la intoxicación aguda por alcohol disminuye la secreción de PTH.
- **Síndrome nefrótico:** se observan pérdidas de la proteína sérica que transporta la vitamina D.

También puede producirse hipocalcemia cuando se administra gran cantidad de sangre con citrato, que se le añade para su preservación, debido a que el citrato se une al calcio.

1.2.2. Manifestaciones clínicas

La gravedad de los síntomas está en relación con el grado de hipocalcemia y la rapidez con que se produjo.

- **Sistema neuromuscular y sistema nervioso central.** Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la irritabilidad neuromuscular que causa la hipocalcemia: tetania, signos de Chvostek (contracción de los músculos faciales en respuesta a la percusión del nervio facial con los dedos) y de Trousseau (espasmo carpopedal después de mantener inflado el manguito de presión arterial durante 3 minutos por encima de la presión sistólica), aunque estos dos signos no son específicos. En casos extremos de hipocalcemia puede producirse espasmo laríngeo.

Otros síntomas son: debilidad de músculos proximales, aumento de la presión intracraneal con papiledema, convulsiones, manifestaciones extrapiramidales, depresión, ansiedad, inestabilidad emocional, confusión y psicosis.

- **Sistema cardiovascular:** la hipocalcemia grave puede afectar la contracción del músculo cardíaco y producir insuficiencia cardíaca congestiva. Además, en situación de hipocalcemia la digoxina es menos efectiva. En el electrocardiograma se observa una prolongación del intervalo QT, cambios inespecíficos de la onda T y arritmias. Puede producirse paro respiratorio.
- **Sistema gastrointestinal:** dolor abdominal (retortijones) y malabsorción crónica.

En niños con hipoparatiroidismo se puede observar hipoplasia dental, cataratas bilaterales, piel seca y eccema.

1.2.3. Tratamiento

1.2.3.1. Tratamiento agudo

Si existen síntomas de hipocalcemia se debe administrar calcio por vía intravenosa: dos viales de gluconato cálcico (u otra sal de calcio), que suele contener 90 mg de calcio elemento, durante un período de al menos 10 minutos con el fin de evitar arritmias, sobre todo si el enfermo está tratándose con digoxina. Después, hay que mantener la infusión de calcio diluido en dextrosa al 5% (no mezclar nunca con bicarbonato porque precipita) en dosis de 1-2 mg/kg/h, y monitorizar los niveles de calcio sérico cada 6 horas. Se trata de hacer desaparecer los síntomas más que corregir totalmente la hipocalcemia. Es necesario reponer el magnesio en los casos de hipomagnesemia y corregir la hiperfosfatemia si existe. En caso de hipocalcemia en enfermos con insuficiencia renal aguda debido a rabdomiólisis es necesario ser cauto en la corrección de la hipocalcemia, ya que el calcio administrado se deposita en el tejido muscular lesionado; cuando se recupera la función renal se produce hipercalcemia debido a la movilización del calcio que previamente se había depositado.

1.2.3.2. Tratamiento crónico

Debe intentarse incrementar los niveles de calcio a cifras que estén en el rango bajo de la normalidad (9 mg/dl) para prevenir la hipercalcemia y el peligro de nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

- Calcio oral (carbonato cálcico): 2 g/día; aumentar si es necesario.
- Compuestos de vitamina D: la mayoría tardan semanas en normalizar los niveles de calcio y su efecto no desaparece hasta semanas después de haber cesado su administración. Sin embargo, el calcitriol oral actúa en días y su efecto calcémico también desaparece después de 3-6 días. Se puede empezar con una dosis de 0,5 µg/día de calcitriol,

medir el calcio sérico después de varios días y aumentar la dosis si es necesario. Rara vez se requieren dosis mayores de 1,5-2 $\mu\text{g}/\text{día}$. La excreción de calcio en orina debe medirse cada 4-6 meses, y no debe superar los 250 mg/24 horas. Si existe hipercalcemia a pesar de que los niveles de calcio sérico son bajos, conviene utilizar tiazidas, que disminuyen la excreción renal de calcio. Se administra vitamina D ($25[\text{OH}]\text{D}_3$) si se observa deficiencia.

2. ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DE FÓSFORO SÉRICO

La cantidad total de fósforo en el organismo es de aproximadamente 700 g. El 85% se encuentra en el hueso, el 15% en tejidos blandos y sólo un 0,1% en el espacio extracelular. La concentración normal en plasma es de 3-4,5 mg/dl, algo mayor en niños y en mujeres posmenopáusicas. La concentración de fosfato no siempre refleja la cantidad total en el organismo.

La dieta normal contiene aproximadamente 1 g de fósforo al día. El fósforo se absorbe principalmente por el yeyuno, donde el calcitriol estimula su absorción. Se excreta por el riñón bajo la influencia de la PTH, que disminuye su reabsorción tubular. El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), que es producido por los osteocitos, tiene un efecto fosfatúrico potente y disminuye la producción renal de calcitriol. La hipofosfatemia estimula la síntesis de calcitriol, y la hiperfosfatemia la disminuye. La hiperfosfatemia estimula la secreción y síntesis de PTH. Es conveniente recordar que una concentración de fósforo de 3,1 mg/dl equivale a 1 mM.

2.1. Hipofosfatemia

La incidencia de hipofosfatemia en enfermos hospitalizados es del 0,4%, y puede observarse hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl) en el 0,1-0,2% de ellos.

2.1.1. Etiología

2.1.1.1. *Disminución de la absorción intestinal de fósforo*

Se puede observar en casos de deficiencia de vitamina D, malabsorción intestinal, esteatorrea, vómitos y por el uso de grandes cantidades de antiácidos ligantes de fosfato. La hipofosfatemia debida únicamente a una disminución de la ingesta de fósforo es infrecuente.

En el raquitismo hipofosfatémico dependiente de vitamina D (tipos I y II, con defecto de producción de calcitriol y defecto del receptor de vitamina D, respectivamente), la hipofosfatemia es secundaria al defecto de vitamina D y al aumento de la fosfatemia.

2.1.1.2. *Desplazamiento del fósforo del espacio extracelular al intracelular*

Puede observarse desplazamiento del fósforo del espacio extracelular al intracelular en las siguientes situaciones:

- **Alcalosis respiratoria:** puede producir hipofosfatemia grave. El incremento de pH intracelular estimula la glucólisis, que induce un aumento de la producción de compuestos fosforilados, que originan mayor incorporación de fósforo a la célula.
- **Insulina-glucosa:** la insulina produce desplazamiento de fósforo al interior de la célula.
- **Hiperalimentación del enfermo malnutrido y crecimiento celular rápido:** son dos situaciones en las que los requerimientos de fósforo intracelular aumentan y puede producirse hipofosfatemia.
- **Aumento de la mineralización ósea:** después de la paratiroidectomía en pacientes con osteítis fibrosa aumenta la incorporación de fósforo al hueso.
- **Catecolaminas:** estimulan el paso de fósforo a la célula.

2.1.1.3. *Aumento de pérdidas renales de fósforo*

Puede apreciarse un aumento de las pérdidas renales de fósforo en las siguientes situaciones:

- **Hiperparatiroidismo:** la PTH aumenta la fracción de excreción de fósforo.
- **Alteraciones en la función tubular:** la hipofosfatemia se produce por defecto de la resorción tubular de fósforo, lo se puede dar en las siguientes afecciones: síndrome de Fanconi; raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, en el que existe hiperfosfatemia y calcitriol suprimido por aumento de los niveles de FGF-23; raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, en la que la hiperfosfatemia produce hipofosfatemia, que a su vez estimula la producción de calcitriol; trasplante de riñón, y necrosis tubular en fase de recuperación.
- **Hipofosfatemia oncogénica:** puede observarse en enfermos con tumores de origen mesenquimatoso; se produce un aumento de la fracción de excreción de fósforo y existe un defecto de la síntesis de calcitriol. Esto está causado por el aumento de la hormona fosfatúrica FGF-23, también llamada fosfatona. El FGF-23 se produce en el hueso (osteocitos) y está elevado por un defecto en su escisión (*cleavage*).
- **El aumento del volumen extracelular y la diuresis** incrementan la excreción renal de fósforo.

2.1.1.4. *Hipofosfatemia causada por más de un mecanismo*

- **Acidosis metabólica:** la acidosis favorece la descomposición de compuestos intracelulares que contienen fósforo; hay pérdida neta de fósforo intracelular que se pierde por la orina; cuando el organismo se recupera de la acidosis se produce hipofosfatemia.

- **Diabetes:** la diuresis osmótica (aumenta la excreción renal de fósforo), la acidosis metabólica por cetoacidosis y administración de insulina favorecen la hipofosfatemia.
- **Alcoholismo:** la intoxicación aguda por alcohol y el alcoholismo crónico producen hipofosfatemia con gran frecuencia (30% de los alcohólicos ingresados). Los mecanismos son varios:
 - Disminución de absorción intestinal por malnutrición, diarrea y uso de antiácidos.
 - Episodios de acidosis metabólica.
 - La administración de glucosa y la alcalosis respiratoria de los enfermos con hepatopatía crónica inducen movimiento de fósforo a la célula.
 - El alcohol *per se* y la hipomagnesemia que a menudo se observa en los alcohólicos disminuyen la resorción tubular de fósforo.
- **Cirugía:** sobre todo si es del tracto gastrointestinal y si se sigue de la administración de soluciones de glucosa.
- **Trasplante renal:** la excreción de fósforo está aumentada, lo que puede ser debido a la persistencia de hiperparatiroidismo. También contribuyen la administración de esteroides y la disminución de calcitriol en algunos pacientes.

2.1.2. Manifestaciones clínicas

Sólo aparecen si la hipofosfatemia es grave:

- **Rabdomiólisis.**
- **Miocardopatía:** disminución del gasto cardíaco y arritmias.
- **Insuficiencia respiratoria:** por falta de contracción del diafragma. La hipofosfatemia puede ser la causa de que los enfermos no puedan ser extubados.
- **Alteración de la función eritrocitaria:** descenso del 2-3-difosfoglicerato (2,3-DPG) del eritrocito, lo que junto a una reducción de adenosin-trifosfato (ATP) produce un aumento de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, por lo que se reduce la oxigenación tisular.
- **Alteración de la función del leucocito:** disminución de la fagocitosis y de la opsonización, con incremento de la susceptibilidad a infecciones.
- **Osteomalacia:** la hipofosfatemia mantenida causa osteomalacia.
- **Sistema nervioso central:** sobre todo si la hipofosfatemia es grave. Se observa irritabilidad, disartria, confusión, convulsiones, obnubilación y coma, parálisis ascendente, oftalmoplejía, diplopía, defecto de percepción de colores y disfagia.

2.1.3. Tratamiento

Para la prevención de la hipofosfatemia hay que tener en cuenta que el enfermo puede desarrollar hipofosfatemia durante los primeros días de su ingreso en el hospital en diferentes situaciones:

- Nutrición parenteral: deben añadirse 300 mg de fosfato por cada 1.000 kcal.

- Una gran cantidad de antiácidos (ligantes de fósforo) pueden producir la disminución del fósforo sérico.
- Los enfermos alcohólicos desarrollan a menudo hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia; para prevenirlas, y si la función renal es normal, deben administrarse 20 mEq de fosfato potásico neutro, 20 mEq de cloruro potásico y 16 mEq de sulfato magnésico, todo ello en 1 litro de dextrosa al 5% con cloruro sódico 0,45 N cada 8-12 horas. Las concentraciones de estos iones deben ser monitorizadas con frecuencia.
- Los enfermos con cetoacidosis diabética no suelen recibir suplementos de fósforo para prevenir la hipofosfatemia; sin embargo, se debe administrar fosfato si los niveles de fósforo sérico descienden por debajo de 1,5-2 mg/dl, sobre todo si existe peligro de sepsis o insuficiencia respiratoria.

Antes de **iniciar el tratamiento** es importante recordar que un nivel bajo de fósforo puede no reflejar una depleción intracelular, pero, en general, concentraciones por debajo de 1 mg/dl obligan a administrar suplementos de fósforo. Lo ideal es administrarlo por vía oral, sin embargo, debe utilizarse la vía intramuscular en los casos de hipofosfatemia grave con peligro de muerte, insuficiencia respiratoria, convulsiones, coma, o cuando no se puede administrar medicación oral. La dosis inicial de fósforo debe ser de 3 g/día (fosfato sódico o potásico) e incrementarla si es necesario, pero puede causar diarrea. La leche sin grasa contiene una gran cantidad de fósforo y calcio. La dosis de fósforo intravenoso es empírica, pero es importante administrarlo con cautela. Se puede comenzar con la administración de 2,5-5 mg de fósforo elemento (0,08-0,16 mM) por cada kilogramo de peso en 0,5 l de dextrosa al 5% con ClNa 0,45 N durante 6 horas, y repetirla si es necesario, pero detener la infusión cuando el fósforo sérico sea mayor de 1,5 mg/dl. Es absolutamente necesario monitorizar los niveles de fósforo para evitar la hiperfosfatemia, que puede causar hipocalcemia, calcificación de tejidos, insuficiencia renal, hipotensión y muerte.

2.2. Hiperfosfatemia

2.2.1. Etiología

2.2.1.1. Pseudohiperfosfatemia

La hiperlipidemia y la hiperglobulinemia, así como la hemólisis, interfieren con la medición del fósforo y pueden medirse valores falsamente elevados.

2.2.1.2. Aumento de la carga exógena de fósforo

- **Aumento de absorción intestinal de fósforo:** por intoxicación por vitamina D, consumo de una gran cantidad de leche rica en fósforo o enemas que lo contienen.
- **Infusión de soluciones que contienen fósforo.**

2.2.1.3. Aumento de la carga endógena de fósforo

Se produce por liberación del fósforo intracelular tras la **destrucción celular**, que puede deberse a necrosis tisular, ejercicio intenso, hemólisis aguda, síndrome de lisis tumoral, hipertermia maligna, rhabdomiólisis (hiperfosfatemia que acompaña a la hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia e insuficiencia renal, que causa retención de potasio y agrava la hiperfosfatemia).

2.2.1.4. Disminución de la excreción renal de fósforo

- **Disminución de la filtración de fósforo:** la hiperfosfatemia empieza a observarse cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 25 ml/min (enfermedad renal crónica en estadio 4); en la insuficiencia renal más leve, el fósforo sérico no aumenta porque existe una elevación de la PTH y una adaptación del túbulo que aumenta la fracción de excreción de fósforo compensando la disminución del filtrado glomerular de fósforo. El aumento del FGF-23 puede ser clave para mantener la fosfatemia y controlar los niveles de fósforo en la insuficiencia renal.
- **Aumento de la reabsorción tubular de fósforo:**
 - Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo.
 - La elevación de la hormonas del crecimiento y tiroidea aumentan la resorción tubular de fósforo, y pueden ocasionar hiperfosfatemia.
 - La calcinosis tumoral y la hiperostosis son dos enfermedades poco frecuentes en las que se ha descrito hiperfosfatemia debida al aumento de la resorción tubular de fósforo.
 - Los bifosfonatos en altas dosis aumentan la resorción tubular de fósforo y producen hiperfosfatemia.

2.2.2. Manifestaciones clínicas

Un aumento rápido del fósforo produce precipitación de sales de fosfato cálcico en tejidos blandos e hipocalcemia (v. el apartado 1.2. Hipocalcemia, subapartado 1.2.2. Manifestaciones clínicas).

Un aumento crónico de los niveles de fósforo produce hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal (v. cap. 27). La hiperfosfatemia mantenida causa calcificaciones metastásicas en riñón, corazón, pulmón y arterias de pequeño y mediano calibre que causan isquemia; las úlceras necróticas de piel son una consecuencia de la calcificación arterial.

2.2.3. Tratamiento

Para la **prevención** hay que tener en cuenta que en la hiperfosfatemia secundaria al síndrome de lisis tumoral, el aumento de los niveles de fósforo es debido no sólo a la carga endógena de fósforo, sino a la disminución del filtrado glomerular producida por una combinación de factores, entre los que destaca la hiperuricemia. La estrategia que se debe seguir consiste en prevenir la insuficiencia renal con la administración de alopurinol e hidratar al enfermo que va a recibir quimioterapia.

Para el **tratamiento** hay que tener en cuenta lo siguiente:

- **Hemodiálisis:** se requiere cuando coinciden la elevación severa del fósforo y la disminución del filtrado glomerular.
- **Disminución de la ingesta de fósforo y administración de ligantes:** es una medida necesaria en enfermos con insuficiencia renal avanzada. La restricción de fósforo no debe comprometer la nutrición del enfermo. Los tipos y uso de ligantes de fósforo se describen en el capítulo 27.

3. ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DE MAGNESIO SÉRICO

El magnesio es el catión divalente intracelular más abundante. Aproximadamente hay 300 mg de magnesio por cada kilogramo de peso. El 67% forma parte de la estructura ósea, el 37% se encuentra dentro de las células y sólo el 1% en el espacio extracelular. La concentración normal de magnesio es de 2-3 mg/dl, y 1,4 mg/dl (0,6 mMol) se encuentran en forma iónica; el resto está unido a proteínas. La concentración de magnesio libre dentro de la célula es de 0,4-0,6 mMol y está en equilibrio con el magnesio unido a ATP y a otros compuestos orgánicos intracelulares; a su vez, el magnesio intracelular está en equilibrio con el extracelular. El magnesio intracelular interviene en la transmisión de señales mediadas por la proteína G, en todos los procesos que dependen de ATP y además regula el flujo de calcio y potasio a través de canales iónicos específicos de la membrana celular. La cantidad normal de magnesio de la dieta debe ser de 350-400 mg/día, y en las embarazadas y niños debe ser algo mayor. El 40% del magnesio ingerido se absorbe en el yeyuno y el íleon. La proporción de magnesio que se absorbe en el intestino aumenta cuando disminuye su ingesta, y la vitamina D disminuye su absorción. El magnesio se filtra por el glomérulo: el 25% se reabsorbe por el túbulo proximal y el 60% por el asa de Henle. Cuando la concentración plasmática de magnesio disminuye, aumenta la reabsorción tubular y disminuye su eliminación renal (hasta 12-24 mg/día); por el contrario, la excreción renal de magnesio aumenta cuando su concentración plasmática es superior a 2 mg/dl. Los diuréticos de asa, la diuresis salina y de agua y la aldosterona disminuyen la reabsorción tubular de magnesio.

3.1. Hipomagnesemia

3.1.1. Etiología

3.1.1.1. *Movimiento de magnesio al interior de la célula*

Puede observarse durante la alimentación de enfermos malnutridos.

3.1.1.2. *Disminución de la absorción intestinal*

Se produce en casos de disminución de la ingesta por malnutrición grave y de defectos de la absorción intestinal por esteatorrea, resección intestinal,

esprúe, pancreatitis crónica, fistulas biliares o aspiración nasogástrica prolongada.

3.1.1.3. Aumento de la excreción renal

Se produce un aumento de la excreción renal de magnesio en los siguientes casos:

- Pérdidas inadecuadas de magnesio en la orina, cuando se eliminan más de 12 mg (1 mEq) al día.
- Los diuréticos de asa aumentan las pérdidas renales de magnesio, pero la amilorida y otros diuréticos conservadores de potasio y magnesio la disminuyen.
- El cisplatino, la amfotericina y las ciclosporinas producen a menudo toxicidad tubulointersticial, que causa una disminución de la reabsorción de magnesio.
- Aminoglucósidos: son tóxicos en el túbulo proximal, causando un defecto de la reabsorción de magnesio.
- Hipermagnesuria hereditaria: existen varias entidades en las que la hipomagnesemia es el resultado de una pérdida renal de magnesio de carácter hereditario:
 - Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria: enfermedad autosómica recesiva que se presenta antes de los 6 meses de edad.
 - Hipomagnesemia autosómica dominante, en la que existe una hipermagnesuria aislada.
 - Hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis, de carácter recesivo, causada por una mutación del gen *claudina 16* que codifica la síntesis de proteínas que limitan el transporte paracelular (*tight junctions*) de magnesio y calcio.
 - Hipoparatiroidismo autosómico dominante causado por una mutación que inactiva el receptor sensor $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$.
 - Síndrome de Gitelman, en el que existe pérdida renal de magnesio e hipopotasemia con alcalosis metabólica.
- La hipopotasemia y la hipofosfatemia producen una alteración en la capacidad renal de conservar magnesio.
- El síndrome de Bartter se acompaña de pérdidas excesivas de magnesio.
- El alcoholismo produce a menudo depleción de los niveles de magnesio.
- La pancreatitis aguda provoca precipitación de magnesio.

3.1.2. Manifestaciones clínicas

La hipomagnesemia se acompaña a menudo de hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. Cuando se combinan todas estas alteraciones es difícil saber si la hipomagnesemia es la única responsable de los síntomas. La hipomagnesemia grave se presenta con tetania, signos de Chvostek y Trousseau positivos y convulsiones (todo ello puede ocurrir incluso en ausen-

cia de hipocalcemia), ensanchamiento del complejo QRS, ondas T picudas y arritmias ventriculares (sobre todo si existe isquemia). Se ha descrito que la respuesta a los vasopresores está aumentada cuando los niveles de magnesio están descendidos, lo explicaría la presencia de hipertensión arterial.

En cuanto a la relación entre los valores de magnesio y de potasio, aunque los mecanismos no están bien definidos la evidencia clínica indica que la hipomagnesemia se asocia a depleción de los niveles de potasio; la combinación de depleción de potasio y de magnesio causa pérdidas renales inapropiadas de potasio, y si existe depleción de magnesio y potasio, la administración de potasio no corrige la hipomagnesemia hasta que se reponga el nivel de magnesio.

3.1.3. Tratamiento

Es conveniente recordar las siguientes equivalencias para el magnesio: $24 \text{ mg} = 1 \text{ mMol} = 2 \text{ mEq}$; $1 \text{ g de MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} = 97,6 \text{ mg de magnesio elemento}$.

En cuanto a la **prevención**, los enfermos con diarrea crónica, nutrición parenteral, tratamiento diurético, embarazadas o en período de lactancia y niños en crecimiento tienen predisposición a la hipomagnesemia, por lo que debe considerarse la administración oral o parenteral de 120-600 mg/día de magnesio, asegurándose antes de que no tienen insuficiencia renal. En los enfermos que usan diuréticos crónicamente, quizá sea suficiente asociar un diurético ahorrador de potasio.

Para el **tratamiento** de la hipomagnesemia, si no hay síntomas se administra magnesio por vía oral; si existen síntomas se administran 600-1.200 mg por vía intravenosa. En situaciones de urgencia con peligro de muerte, por ejemplo en caso de arritmias, se administran 150-300 mg en 15 minutos seguido de 600-1.200 mg/día.

3.2. Hipermagnesemia

3.2.1. Etiología

Es raro encontrar hipermagnesemia a no ser que exista insuficiencia renal. Se puede observar en embarazadas que reciben magnesio intravenoso para la preeclampsia; en enfermos que toman grandes cantidades de antiácidos o laxantes que contienen magnesio, y en enfermos con insuficiencia renal en los que los niveles de magnesio están aumentados pero se suelen estabilizar en 2,5 mEq.

3.2.2. Manifestaciones clínicas

Suelen aparecer síntomas cuando la concentración de magnesio es superior a 4 mEq/l. Los síntomas son: disminución de los reflejos tendinosos,

debilidad, parálisis y letargia; hipotensión, alargamiento del intervalo PR, complejo QRS e intervalo QT, bloqueo completo, asistolia y paro respiratorio. La hipermagnesemia disminuye la producción de PTH, por lo que suele asociarse a hipocalcemia.

3.2.3. Tratamiento

Para el tratamiento de la hipermagnesemia, si no existen síntomas, se retiran los suplementos de magnesio, y si los hay, se administra calcio (10-20 ml de gluconato cálcico por vía intravenosa) que antagoniza temporalmente los efectos de la hipermagnesemia. Si existe peligro de paro cardiopulmonar hay que intubar al enfermo y poner un marcapasos mientras se extrae el exceso de magnesio con hemodiálisis (casi siempre que se produce una hipermagnesemia grave el enfermo tiene insuficiencia renal), y si no existe insuficiencia renal, se induce diuresis salina y se repone el calcio.

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bushinsky DA. Contribution of intestine, bone, kidney, and dialysis to extracellular fluid calcium content. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:S12-22.
- Deftos LJ. Calcium and phosphate homeostasis. Disponible en: <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid2/index.html>. Consultado el 17/5/2010.
- Favus MJ, Bushinsky DA, Lemann J Jr. Regulation of calcium, magnesium and phosphate metabolism. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Durham: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 76-83.
- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343:1863-75.
- Moe SM. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. *Am J Kidney Dis* 2005;45: 213-8.
- Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Primary Care* 2008;35:215-37.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1.
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 (Suppl 1):S23-30.
- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.