

JORNADAS

## Jornadas del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes Alteraciones electrolíticas y del metabolismo en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. Parte 1

### *Conference of the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society*

### *Electrolyte and metabolism alterations in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. Part 1*

Comité de Nefropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes

Experta: Alicia Elbert<sup>1</sup>

Participantes (en orden alfabético): María Florencia Aranguren<sup>2</sup>, Bárbara Arinovich<sup>3</sup>, Teresa Bensusan<sup>4</sup>, Fabiana Dávila<sup>5</sup>, Guillermo De´Marziani<sup>6</sup>, Guillermo Dieuzeide<sup>7</sup>, Natalia Lueje<sup>8</sup>, Gabriela Medek<sup>9</sup>, Estrella Menéndez<sup>10</sup>, Emilio Nader<sup>11</sup>, Liliana Miriam Obregon<sup>12</sup>, Jimena Soutelo<sup>13</sup>, Fabiana Vázquez<sup>14</sup>, Mariela Volta<sup>15</sup>

Coordinadoras: Jimena Soutelo<sup>13</sup>, Yanina Castaño<sup>16</sup>

#### RESUMEN

En el paciente con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC), las alteraciones electrolíticas y metabólicas constituyen un verdadero desafío. En noviembre de 2021, el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes realizó una jornada científica con el objetivo de actualizar las alteraciones hidroelectrolíticas y del metabolismo óseo mineral, y las consideraciones dietarias en ERC y DM.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; enfermedad renal crónica; alteraciones electrolíticas; metabolismo óseo mineral; dieta.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (63-80)

#### ABSTRACT

*In patients with diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD), electrolyte and metabolic alterations constitute a real challenge. In November 2021, the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society held a scientific conference with the aim of updating hydroelectrolytic and mineral bone metabolism disorders, and dietary considerations in CKD and DM.*

**Key words:** diabetes mellitus; chronic kidney disease; electrolyte disturbances; mineral bone metabolism; diet.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (63-80)

<sup>1</sup> Médica especialista en Nefrología, especializada en Diabetes, Directora del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, Consultorios Privados Cabildo y Céspedes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Centro Médico Cepem, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Médica especialista en Nutrición, Servicio de Diabetes, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup> Médico especialista en Medicina Interna, especialista en Nefrología y Magister en Diabetes, Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Endocrinología, Jefe del Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Nuestra Señora del Carmen, Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>8</sup> Médica Clínica, especialista en Nutrición, Médica de planta del Hospital Antonio Cetrángolo, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>9</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, *Medical Scientific Liaison* Novo Nordisk, Vicente López, Buenos Aires, Consultorio de Diabetes Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>10</sup> Médica especialista en Nutrición, Servicio de Nutrición y Diabetes, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>11</sup> Médico endocrinólogo, especializado en Diabetes, Tucumán, Argentina

<sup>12</sup> Médica especialista, consultora en Endocrinología, Jefa de Sala del Área de Trasplante Renal, Centro Único Coordinador de Ablación e Implante de la Provincia de Buenos Aires (CUCAIBA-CRAI Sur-HIGA), Hospital General San Martín de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>13</sup> Médica especialista en Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>14</sup> Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital Británico, sede Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>15</sup> Licenciada en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>16</sup> Médica especialista en Nutrición, Magister en Diabetes, Coordinadora del Área de Diabetes del Centro de Diálisis CETRO (Centro de Estudios y Tratamiento Renal Olavarría), Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Yanina Castaño

E-mail: casyanina@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 31/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 30/05/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

El escenario de una persona con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC) presenta un verdadero desafío en relación a los objetivos metabólicos y reno-cardiovasculares que actualmente se plantean en la práctica clínica. Asimismo, deben considerarse los trastornos hidroelectrolíticos, del estado ácido base y metabólicos, muy frecuentes y varias veces subdiagnosticados, además de las consideraciones dietéticas especiales en estas poblaciones de pacientes.

En esta primera parte se desarrollan los trastornos electrolíticos en la ERC y la DM.

## Sodio (Na) Hiponatremia

La hiponatremia, definida como la concentración de sodio sérico (Na) <135 mEq/l, es el desorden de fluidos y electrolitos más frecuente en la práctica clínica; ocurre en un 30% de los pacientes hospitalizados<sup>1,2</sup>. Se puede clasificar según:

- Su gravedad bioquímica en: leve (130-135 mmol/l), moderada (125-129 mmol/l) o severa (<125 mmol/l).

- Según el tiempo de desarrollo en: aguda (<48 horas -h-) o crónica (>48 h).

- Según los síntomas<sup>3</sup> en: moderados (náuseas, confusión, cefalea) o severos por edema cerebral y aumento de la presión endocraneana (vómitos, *distress* cardiorrespiratorio, somnolencia anormal, convulsiones o coma cuando la hiponatremia se desarrolla en forma aguda y no hay adaptación al ambiente hipotónico). Aunque los síntomas severos en la hiponatremia aguda están bien definidos, en la hiponatremia crónica y sin síntomas aparentes puede haber anormalidades clínicas sutiles, como déficit de atención, dificultades

en la deambulación, caídas y fracturas<sup>4</sup>. Además, la hiponatremia se asocia con el incremento de la mortalidad en pacientes hospitalizados<sup>5,6</sup>.

La regulación fisiológica del Na depende del balance entre el ingreso de agua determinado por la sensación de sed y el egreso determinado por la secreción de la hormona antidiurética (HAD)<sup>7</sup>. El balance del agua puede alterarse por condiciones patológicas que causan anormal ingesta de fluidos, cambios patológicos en la secreción de la HAD que anulan el estímulo osmótico, o acciones a nivel del receptor de la HAD o de las aquaporinas<sup>2,8</sup>.

En la ERC avanzada, el riñón preserva la función de mantener la homeostasis, incluyendo la regulación del balance del agua. La habilidad de los riñones de adaptarse a los cambios en la ingesta de agua disminuye, en tanto que la máxima dilución y concentración de la orina declina gradualmente durante el curso de la ERC, con la capacidad de dilución preservada más tiempo que la capacidad de concentración<sup>9</sup>.

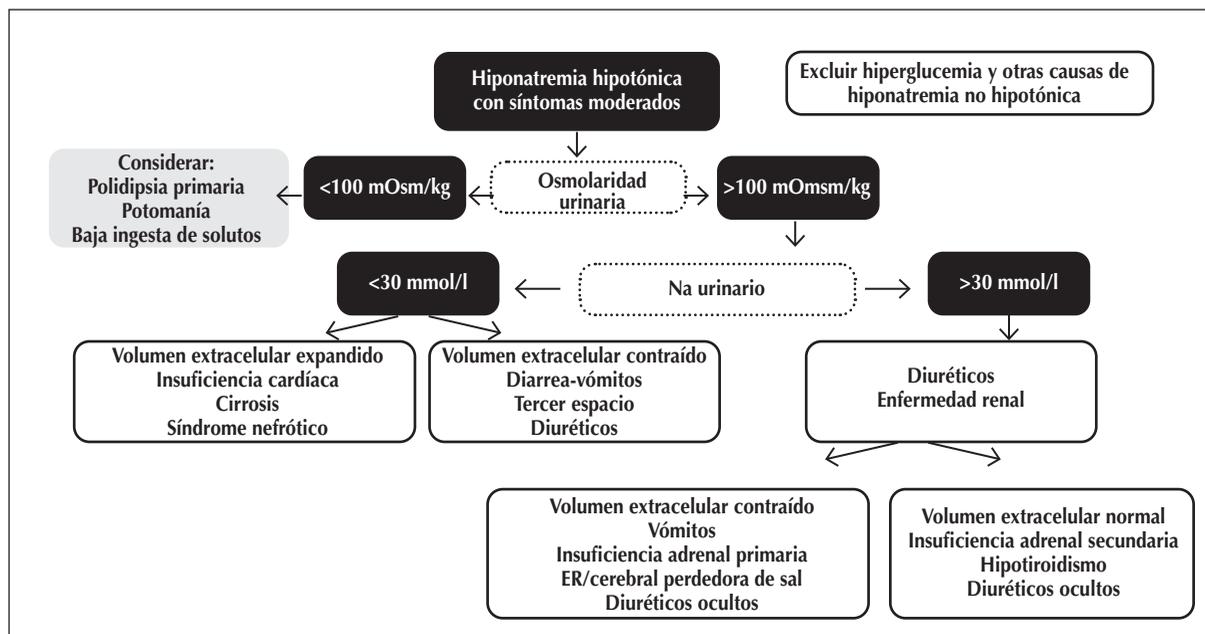
En estadios avanzados, en la ERC se presenta siempre la misma osmolaridad urinaria, aproximadamente 300 mOsm/l (isostenuria), a pesar de cualquier ingesta de volúmenes de agua.

La prevalencia encontrada en diferentes estadios de ERC es del 13,5% de hiponatremia y de 2% de hipernatremia<sup>10</sup>.

La presencia de hiponatremia no se correlaciona con la severidad de la ERC y es similar desde estadios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 3A) en adelante, mientras que la hipernatremia tiende a aumentar a medida que progresa la ERC, lo que demuestra que la habilidad de concentrar la orina se afecta más rápidamente que la capacidad de dilución<sup>9</sup>.

En la Figura se describe el algoritmo diagnóstico de hiponatremia. El primer paso en la evaluación es determinar la osmolaridad plásmatica:

$$\text{Osmolaridad} = (\text{Na} \times \text{K}) \times 2 + (\text{urea}/6) + (\text{glucemia}/18): 275 \text{ a } 290 \text{ mmol/kg}$$



Adaptada de Spasovski et al. <sup>3</sup>.  
ER: enfermedad renal.

**Figura:** Algoritmo de diagnóstico de hiponatremia con síntomas moderados.

La ER puede ocasionar hiponatremia y alteración renal para regular la osmolaridad urinaria, por lo cual este algoritmo debe usarse con prudencia.

• **Hiponatremia con osmolaridad conservada.**

La osmolaridad está conservada pese al descenso plasmático de Na, lo cual implica que existen otros osmoles que reemplazan al mismo como principal determinante de la osmolaridad plasmática. Existen numerosas causas, la hipoglucemia es la más frecuente en la práctica clínica. En la hiperglucemia, la osmolaridad debe calcularse teniendo en cuenta el factor de corrección: por cada 100 mg/dl de au-

mento de la glucemia por encima de 100 mg/dl, el Na plasmático disminuye entre 1,6 a 2,4 mEq/l<sup>11</sup>.

• **Hiponatremia con osmolaridad reducida <275 mOsm/l.** Es importante determinar la velocidad de reducción y medir, además, la osmolaridad urinaria.

La mayor dificultad diagnóstica se presenta en la hiponatremia asociada a hipoosmolaridad o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) (siempre conviene descartar hipotiroidismo severo o insuficiencia adrenal primaria o secundaria). Existen criterios mayores y adicionales para su diagnóstico (Tabla)<sup>12</sup>.

Crterios mayores	Crterios adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la osmolaridad &lt;275 mOsm/kg</li> <li>Osmolaridad urinaria &gt;100 mOsm/kg</li> <li>Sin síntomas de edemas, ascitis ni depleción de volumen (hipotensión arterial ortostática o taquicardia)</li> <li>Na urinario &gt;40 mEq/l</li> <li>No uso de diuréticos</li> <li>No ER ni hipotiroidismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido úrico &lt;4 mg/dl (valor predictivo positivo 71 a 100%)</li> <li>Urea &lt;10 mg/dl</li> <li>Excreción fraccional de Na &gt;1%, excreción fraccional de urea &gt;55%</li> <li>Falla de corrección de Na después de una carga de solución fisiológica 0,9%</li> <li>Corrección de la deficiencia de Na con restricción salina</li> <li>Elevados niveles de HAD en presencia de hipotonicidad</li> </ul>

Na: sodio; ER: enfermedad renal; HAD: hormona antidiurética.

**Tabla:** Criterios de diagnóstico del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

## Tratamiento

- *Con síntomas graves.* Intervención rápida con infusión endovenosa de 150 ml de solución salina hipertónica (NaCl al 3%) o equivalente en 20 minutos (min), y evaluar natremia a los 20 min mientras se repite la infusión de 150 ml de salina hipertónica. Realizar dos veces o hasta alcanzar un aumento de 5 mmol/l de la natremia o mejoría de los síntomas; luego solución salina al 0,9%. Tratar la hiponatremia grave sintomática en un entorno donde se pueda proporcionar monitorización clínica y bioquímica cercana<sup>3</sup>. En la ERC el tratamiento es similar, con algunas consideraciones especiales<sup>13</sup>.

- *Solución salina al 0,9% para depleción de volumen.* En depleción de volumen, la solución salina es el tratamiento de elección, con especial precaución en ERC ya que la limitación en la excreción de agua se aplica también a la excreción de Na, limitando su aplicación como parámetro de hipovolemia.

- *Restricción de agua.* Puede ser la medida más acertada en ERC, pero la inhabilidad del riñón puede conducir a valores hipernatremicos en caso que la restricción sea severa.

- *Diuréticos de asa.* En ERC pueden usarse solo a altas dosis o con restricción de agua. Puede haber resistencia al uso de diuréticos, aún en dosis altas. Para quienes responden, monitorear Na, K y Mg junto con el volumen plasmático. La alta velocidad de excreción de solutos por nefrona y la resistencia a la vasopresina en el túbulo colector renal aumentan el riesgo de hipernatremia porque excretan agua libre<sup>14</sup>.

- *Antagonistas de receptores de vasopresina (vaptanes).* La mayoría de las guías no lo recomiendan para el manejo de la hiponatremia.

Recientes trabajos plantearon la posibilidad de utilizar inhibidores de cotransportadores sodio/glucosa tipo 2 (iSGLT-2) en el caso de SIHAD, y se observó mejor respuesta en hiponatremias más severas<sup>15</sup>.

## Hipernatremia

La hipernatremia -Na sérico >145 mmol/l- presenta hiperosmolaridad hipertónica dado que involucra el movimiento de agua y provoca deshidratación celular. La causa más frecuente es la iatrogénica en hospitalización y las complicaciones más serias se deben al tratamiento inapropiado de su causa<sup>16,17</sup>. Es mucho menos frecuente que la hiponatremia, con una prevalencia del 2% en pacientes hospitalizados<sup>18</sup>.

Tanto la prevalencia como la incidencia y el significado de las disnatremias están poco estudiadas en pacientes con ERC, en los cuales se ha demostrado la relación entre la mortalidad y las disnatremias como curva en "U". Pero la hipernatremia presenta una asociación más fuerte con la mortalidad que la hiponatremia<sup>19</sup>.

Las causas más frecuentes de hipernatremia son: ingesta inadecuada de agua, pérdida acuosa secundaria a potomanía, diabetes insípida central o nefrogénica, pérdida no urinaria de fluidos (sudoración excesiva, diarreas, íleo, fístulas) y administración excesiva de soluciones hipertónicas (bicarbonato o alimentación enteral o parenteral).

El tratamiento implica identificar la causa del déficit de agua, controlar la temperatura corporal, tratar la hiperglucemia y glucosuria, suspender los diuréticos o laxantes, tratar la hipercalcemia/hipopotasemia, y suspender la alimentación parenteral o enteral.

Deben administrarse soluciones hipotónicas: dextrosa al 5%, solución hipoosmolar al 0,2% y agua destilada. Las mejores vías de administración son oral o sonda nasogástrica; si no es posible, usar endovenosa con el fin de disminuir la concentración de Na en 1 mEq/l/h con descenso del Na plasmático no >10 mEq/l en las 24 h<sup>20</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29(3):227-38.
2. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17(4):471-503.
3. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 2:i1-i39.
4. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119(1):71.e1-8
5. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126(3):256-63.
6. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170(3):294-302.
7. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw-Hill Education, 2001.
8. Knepper MA, Hoffert JD, Packer RK, et al. Urine concentration and dilution. In: Brenner BM (Ed). *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:308-329.
9. Tuso PJ, Nissenson AR, Danovitch GM. Electrolyte disorders in chronic renal failure. In: Narins RG (Ed). *Maxwell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. New York, NY: McGraw-Hill, Inc., 1994:1195-1211.

10. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012 Feb 7;125(5):677-84.
11. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015;373(25):2482-3.
12. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356(20):2064-72.
13. Thurman J, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Wilcox C, Ed. *Therapy in nephrology and hypertension*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008:337-352.
14. Arief Al. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986;314(24):1529-35.
15. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, Widmer A, et al. A randomized trial of empagliflozin to increase plasma sodium levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* 2020 Mar;31(3):615-624.
16. Snyder NA, Feigal DW, Arief Al. Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 1987;107(3):309-19.
17. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996;124:197-203.
18. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichtle AB, Buhl D, Schwarz C, Funk GC, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012 Nov;125(11):1125.e1-1125.e7.
19. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F, Laupland K. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2010;57(7):650-658.
20. Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000;342(20):1493-9.

## Potasio (K+)

El cuerpo humano contiene aproximadamente 3.500 mmol de potasio (K+) almacenados principalmente en el líquido intracelular (98%), con valores en sangre de entre 3,5 y 5,0 mmol/l. La insulina cumple un rol primordial en el ingreso de K+ al intracelular, especialmente en situación posprandial, a través del estímulo de la Na/K+ ATPasa<sup>1</sup>.

La excreción de K+ en condiciones normales es mayormente renal (80%) y en menor cuantía intestinal<sup>2</sup>. El 90% del K+ filtrado a nivel glomerular es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal (TCP) y en el asa de Henle. La excreción final de K+ depende fundamentalmente de la secreción en el túbulo contorneado distal (TCD) sensible a la aldosterona, así como en el túbulo colector<sup>1,3</sup>.

En el túbulo distal, en su porción más proximal,

existe una relación entre la concentración plasmática de K+ y la regulación de la actividad del cotransporte Na/Cl sensible a tiazidas (NCC). Por ejemplo, dietas bajas en K+ activan el NCC con retención de Na+ y aumento de la presión arterial<sup>1</sup>. Por otro lado, en la región más alejada del túbulo, la aldosterona activa los canales de Na+ epiteliales (ENaC), con reabsorción de Na+ y aumento de secreción de K+<sup>1</sup>.

Se denomina "paradoja de la aldosterona" a la capacidad de modificar su función según el estado de volemia y la concentración de K+. En hipovolemia, a través de la angiotensina II, puede generar retención de volumen sin pérdida de K+, y en hiperkalemia puede aumentar la secreción de K+, sin incrementar la retención de Na+. En la Tabla se enumeran los factores determinantes de la distribución y excreción del K+.

Determinantes de la distribución del potasio	Determinantes de la excreción del potasio en la nefrona distal
Insulina Osmolaridad (por ejemplo, hiperglucemia) Acidosis (pH) Aldosterona Respuesta $\alpha$ y $\beta$ adrenérgica	Factores que regulen la secreción de la aldosterona Llegada de sodio distal Flujo distal Aldosterona circulante Vasopresina Estado ácido base

**Tabla:** Determinantes de la distribución y excreción del potasio.

## Potasio y DM

La hiperglucemia crónica y la retención de Na+ típicas de la DM pueden generar hipoaldosteronismo hiporreninémico, que conduce a hiperpotasemia crónica<sup>4</sup>.

## Potasio y ERC

A medida que la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye, especialmente a <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,

disminuye la excreción de K+; deben tenerse en cuenta otras comorbilidades que aumentan la prevalencia de hiperkalemia: DM, insuficiencia cardíaca (IC), acidosis metabólica y anemia. Sin embargo, se pone en funcionamiento una serie de respuestas adaptativas, por lo cual aumentan las catecolaminas circulantes, la aldosterona, y la eliminación renal en las nefronas residuales, así como la eliminación gastrointestinal.

## ¿En la ERC se debe disminuir la ingesta de K<sup>+</sup> contenida en frutas y verduras?

Los alimentos que tienen alto contenido en K<sup>+</sup> son los sustitutos de la sal, los aditivos, conservantes, carnes, vegetales y frutas. Es muy diferente incluir en la alimentación un sustituto de la sal que un vegetal o una fruta, dado que estos últimos estimulan tanto la secreción de insulina posprandial (al promover la entrada de K<sup>+</sup> al intracelular), como la excreción intestinal de K<sup>+</sup> (por aumento del volumen fecal, por su alto contenido en fibra)<sup>1</sup>.

Es importante destacar que los patrones de alimentación más saludables desde el punto de vista cardiovascular (CV) son ricos en K<sup>+</sup> por su alto contenido de vegetales y frutas, como la dieta del Mediterráneo que puede llegar a 6 g/día de K<sup>+</sup> y la *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) a 4,7 g/día. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el consumo de >3,5 g/día de K<sup>+</sup> en adultos sanos, aunque en Estados Unidos y otros países occidentales es de 2,6 g/día<sup>2</sup>.

En la mayoría de los estudios, el consumo elevado de K<sup>+</sup> se asoció a menor riesgo de mortalidad y progresión de la enfermedad renal<sup>1</sup>. Las normas KDIGO 2020 recomiendan no generalizar la indicación de dietas pobres en K<sup>+</sup> en ERC para evitar la deprivación de nutrientes beneficiosos. Por lo tanto, la indicación deberá individualizarse<sup>1</sup>.

## Hipokalemia

Se denomina a K<sup>+</sup> plasmático <3,5 mmol/l y puede presentarse del 1 al 3% de la población general<sup>1</sup>. Las causas más frecuentes son: pérdidas urinarias o gastrointestinales, uso de diuréticos tiazídicos (cinco veces aumento de riesgo) y está presente en una cuarta parte de las colonoscopías. La hipertensión secundaria a hiperaldosteronismo o tubulopatías son causas menos frecuentes a considerar<sup>1</sup>.

Los cambios típicos en el electrocardiograma (ECG) incluyen la onda U y las arritmias ventriculares, que pueden estar presentes de un 25 a un 66% de los casos severos<sup>1</sup>.

El tratamiento dependerá de la severidad de la hipokalemia, de las alteraciones en el ECG o de la presencia de síntomas como debilidad muscular. Los suplementos orales de K<sup>+</sup> son seguros y preferibles. El K<sup>+</sup> endovenoso (EV) debe reservarse para escenarios críticos: infusión de alrededor de 20 mmol/h en un paciente con diuresis conservada. En hipokalemia crónica es importante jerarquizar el diagnóstico y el tratamiento de la causa<sup>1</sup>.

## Hiperkalemia

La hiperkalemia puede ser aguda o crónica. Se define como aguda a toda aquella que no se conoce como crónica; es frecuentemente asintomática y de duración desconocida. El riesgo parece relacionarse con la velocidad de aparición y su duración<sup>1</sup>.

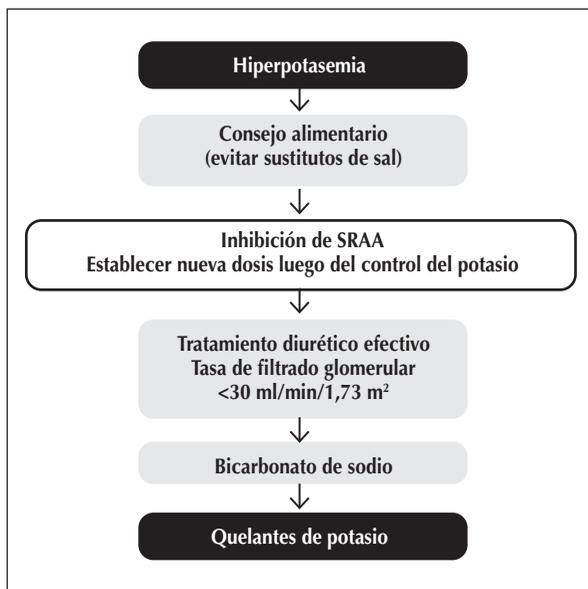
Los factores predisponentes para la hiperkalemia crónica son: la DM, la ERC, la enfermedad coronaria y vascular periférica, las patologías oncológicas, la anemia, la hemólisis, la acidosis metabólica, la menor secreción de aldosterona y la gota<sup>1</sup>.

Algunas drogas de uso frecuente son capaces de generar hiperkalemia y se debe interrogar sobre su uso: diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup>,  $\beta$ -bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), suplementos de K<sup>+</sup>, sustitutos de la sal, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), manitol, heparina, digitales y penicilina G<sup>5</sup>.

Con respecto a las alteraciones en el ECG, parece existir un grado de disociación entre el nivel de K<sup>+</sup> y la posibilidad de arritmias graves, sobre todo en hiperkalemia crónica o ERC. Los cambios en el ECG son: ondas T, prolongación PR, ensanchamiento progresivo del QRS, fibrilación ventricular y asistolia<sup>1</sup>.

Con respecto al tratamiento, inicialmente se determinará el nivel de K<sup>+</sup> en plasma y si hay cambios en el ECG. Se considera que la hiperkalemia es *leve* con niveles plasmáticos  $\leq 6$  mmol/l y sin cambios en el ECG; *moderada* con  $\leq 6$  mmol/l y cambios en el ECG o entre 6 y 6,4 mmol/l (sin cambios en el ECG); y *severa* entre 6 y 6,4 mmol/l y cambios en el ECG o  $\geq 6,5$  mmol/l. En los casos leves y moderados se recomienda administrar una solución de insulina regular (5 unidades) más 25 g de glucosa (50 ml al 50%) endovenosa (las nebulizaciones con salbutamol también son útiles). En casos severos se aconseja, además, administrar 1 g de gluconato de calcio EV (10 ml de solución al 10%, conteniendo 93 mg calcio elemental, 2,3 mmol)<sup>1</sup>.

Como se observa en la Figura, en el tratamiento de la hiperkalemia crónica es importante pesquisar el uso de drogas capaces de generarla y el consumo de sustitutos de la sal, conservantes o aditivos y, posteriormente indicar un diurético o quelantes de potasio. Si se redujo la dosis o se suspendió el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II (IECA/ARA II) y el paciente tiene ERC, se debe reiniciar cuanto antes con control y seguimiento adecuados<sup>6</sup>.



Adaptada de Palmer et al.<sup>7</sup>.

SRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Figura:** Algoritmo para el tratamiento de la hiperkalemia.

El registro sueco demostró que suspender los IECA o ARAII con TFGe <de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> conduce a un aumento significativo del riesgo de eventos adversos CV mayores y de muerte<sup>7</sup>.

Los patrones de alimentación saludables, ricos en plantas, demostraron disminuir el riesgo CV, por lo tanto, se recomienda individualizar el consejo de dietas bajas en K<sup>+</sup> a los pacientes con ERC. Suspender o disminuir dosis de inhibidores

SRAA empeora los resultados CV y existen estrategias que deben conocerse para minimizar la hiperpotasemia<sup>8,9</sup>. La búsqueda de factores asociados y las causas de las alteraciones son fundamentales para el tratamiento a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Conference Participants. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference Kidney Int 2020;97(1):42-61.
2. Mazzaferro S, de Martini N, Cannata-Andía J, Cozzolino M, Messa P, Rotondi S, et al; On Behalf Of The Era-Edta Ckd-Mbd Working Group. Focus on the possible role of dietary sodium, potassium, phosphate, magnesium, and calcium on CKD progression. J Clin Med 2021;10(5):958.
3. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis 2019;74(5):682-695.
4. Sousa AG, Cabral JV, El-Feghaly WB, de Sousa LS, Nunes AB. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. World J Diabetes 2016;7(5):101-11.
5. Vijayakumar S, Butler J, Bakris GL. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. Eur Heart J Suppl 2019;21(Suppl A):A20-A27.
6. Montford J, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? J Am Soc Nephrol 2017; 28(11): 3155-3165.
7. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, et al. Clinical management of hyperkalemia. Mayo Clin Proc 2021;96(3):744-762.
8. Fu EL, Evans M, Clase CM, Tomlinson LA, van Diepen M, Dekker FW, et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: A Nationwide Study. J Am Soc Nephrol 2021;32(2):424-435.
9. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, Bushinsky DA. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. Am J Nephrol 2017;46(3):213-221.

## Calcio (Ca)

### El calcio en la ERC

Los individuos con ERC tienen marcada alteración del metabolismo óseo y mineral (enfermedad óseo mineral -EOM-; EOM/ERC) en etapas tempranas y se acentúa al progresar el deterioro de la función renal. Las alteraciones bioquímicas incluyen: a) aumento del *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) y de la paratohormona (PTH); b) disminución del 1,25 OH vitamina D porque el FGF23 inhibe la actividad de la 1 alfa hidroxilasa; c) aumento del fosfato sérico; d) disminución del Ca sérico. Además, se observa disminución de la absorción de Ca y de la excreción de Ca urinario<sup>1</sup>.

El 99% del Ca se almacena en hueso y dientes como hidroxapatita y contribuye a la resistencia de

los mismos. En la ERC, tanto el balance negativo como positivo resultan preocupantes: en el primero, se favorece la pérdida de mineral óseo, se produce defecto en la mineralización y mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea lo que genera mayor morbimortalidad, mientras que el balance positivo favorece la calcificación vascular, de los tejidos blandos y los eventos CV con aumento de la morbimortalidad<sup>1</sup>.

### El Ca en la DM2

La vitamina D puede estimular directamente la secreción de insulina por la célula beta al actuar sobre los receptores nucleares, pero solo cuando los niveles de Ca son adecuados. La secreción de insulina es un proceso dependiente del Ca, por lo tanto, las alteraciones en el flujo del mismo tienen efectos adversos en la secreción estimulada por

la glucosa. La deficiencia de vitamina D juega un rol importante en la insulinoresistencia, y se asocia a polimorfismos genéticos del receptor de la vitamina D, del gen de la alfa 1 hidroxilasa y de la proteína de unión a la vitamina D. Dentro de las acciones moleculares de la vitamina D relacionadas con la homeostasis de la glucosa, se menciona a la hipocalcemia porque puede reducir la secreción de insulina estimulada por la glucosa<sup>2</sup>.

El déficit de vitamina D en pacientes con DM2 podría deberse a la falta de hábitos saludables, de

actividad física e insuficiente exposición a la luz solar, entre otras causas.

### Hipocalcemia. Etiología

Es útil clasificar a la hipocalcemia según se asocie a la PTH alta o baja. Puede observarse hipocalcemia cuando la secreción de PTH es insuficiente (hipoparatiroidismo), o con PTH elevada y vitamina D baja en el hiperparatiroidismo secundario<sup>3</sup>. A continuación, se enumeran las diferentes causas de hipocalcemia<sup>4</sup>.

<b>PTH baja: hipoparatiroidismo</b>
Posquirúrgica: paratiroidectomía, disección radical del cuello, tiroidectomía
Síndrome de hueso hambriento posparatiroidectomía
Autoinmune: síndrome poliglandular autoinmune (asociado con candidiasis mucocutánea crónica e insuficiencia adrenal primaria), hipoparatiroidismo aislado debido a la activación de anticuerpos contra el RSCa
Desórdenes genéticos: desarrollo anormal de las glándulas paratiroides, síntesis anormal de PTH, mutaciones del RSCa (hipocalcemia autosómica dominante, hipoparatiroidismo aislado esporádico)
Infiltración de las glándulas paratiroides: enfermedades granulomatosas, hemocromatosis, metástasis
Destrucción de las glándulas paratiroides inducida por radiaciones
Infección por VIH
<b>PTH alta: hiperparatiroidismo secundario en respuesta a la hipocalcemia</b>
Deficiencia o resistencia a la vitamina D
Resistencia A LA PTH: hipomagnesemia, mutación en la PTH, pseudohipoparatiroidismo

RSCa: receptor sensible al calcio; VIH: virus inmunodeficiencia humana; PTH: parathormona.

**Cuadro:** Diferentes causas de la hipocalcemia<sup>4</sup>.

La hipocalcemia también se ha asociado al uso de fármacos como bifosfonatos, denosumab, cinacalcet, foscarnet, quelantes del Ca, cisplatino, aminoglucósidos, antiepilépticos, diuréticos de asa e inhibidores de la bomba de protones<sup>4,5</sup>.

### Hipoparatiroidismo posquirúrgico. Síndrome de hueso hambriento

En la ERC la causa más frecuente de hipocalcemia con PTH baja es la posquirúrgica, luego del tratamiento del hiperparatiroidismo secundario o terciario. El síndrome de hueso hambriento (*hungry bone syndrome*) se define por una disminución en el Ca sérico total por debajo de 8,4 mg/dl y/o hipocalcemia prolongada después de 4 días de la paratiroidectomía. Se produce durante la captación de Ca por los osteoblastos luego de una caída abrupta y severa de los valores de PTH. También puede observarse hipofosfatemia, hipomagnesemia e hiperpotasemia<sup>6</sup>.

La hipomagnesemia (menor de 0,8 mEq/L o 1 mg/dl o 0,4 mmol/l) induce resistencia o deficiencia de la PTH y puede causar hipocalcemia<sup>7</sup> (*NdR: este tema se desarrollará en otro apartado*).

### Signos y síntomas

La hipocalcemia aguda suele requerir internación, mientras que la crónica puede cursar asintomática. Los síntomas más comunes son: parestias, espasmos musculares, calambres, tetania, entumecimiento peribucal, convulsiones, espasmos laríngeos, irritabilidad neuromuscular, deterioro cognitivo, alteraciones de la personalidad, intervalos QT prolongados y otras alteraciones electrocardiográficas. En el examen físico, conviene buscar cicatrices en el cuello y los signos de Chvostek y Trousseau<sup>5</sup>.

## Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico, el Ca iónico es el *gold standard*<sup>4</sup>, aunque en la práctica diaria también se utiliza el Ca corregido según albúmina (Ca total corregido [mg/dl]=Ca total [mg/dl]+0,8 [4-albúmina (g/dl)]<sup>8</sup>). También conviene realizar determinaciones de fosfato, magnesio, fosfatasa alcalina, amilasa, PTH, 25 hidroxivitamina D y pH sanguíneo<sup>5</sup>.

La ERC es la única condición en la cual la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario no se asocian a fosfato bajo porque el riñón enfermo no puede responder a la PTH elevada<sup>7</sup>.

## Diagnóstico de EOM-ERC: alteraciones bioquímicas

En pacientes bajo tratamiento para EOM-ERC o que presenten anomalías bioquímicas, es razonable aumentar la frecuencia de mediciones (no graduado). En estadios E3A-E5D la guía recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en tendencias más que en un valor de laboratorio aislado (1C), y sugiere considerar valores individuales de Ca y P en lugar del producto fosfocálcico (2D). La deficiencia y la insuficiencia de vitamina D pueden corregirse con las mismas estrategias que en la población general (2C)<sup>9</sup>.

ERC: estadios (FG: ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Calcio y fósforo séricos	Paratohormona	Fosfatasa alcalina	25(OH)vitamina D
E3a-E3b (FG: 59-30)	Cada 3 a 6 meses	Repetir según nivel basal y progresión de ERC		Medir y repetir luego de intervenciones terapéuticas (2C)
E4 (FG 29-15)	Cada 3 a 6 meses	Cada 6 a 12 meses	Cada 12 meses o + frecuente si PTH esta ↑	Ídem anterior
E5-5D (FG <15)	Cada 1 a 3 meses	Cada 3 a 6 meses	Ídem anterior	Ídem anterior

FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica; PTH: paratohormona.

**Tabla:** Recomendaciones KDIGO 2017, metabolismo mineral óseo en enfermedad renal crónica.

## Tratamiento

- *Hipocalcemia aguda.* Depende del nivel absoluto de Ca, la severidad de su disminución, la rapidez de desarrollo, la causa que la produjo, la presencia de síntomas y la variabilidad individual. En casos leves se puede reponer Ca vía oral; en situaciones más severas, el tratamiento debe ser agresivo mediante infusión intravenosa<sup>10,11</sup>.

- *Hipocalcemia leve.* La dosis recomendada de Ca elemental en adultos sanos es de 1 a 3 g/día<sup>10</sup>.

- *Hipocalcemia severa.* Los objetivos del tratamiento son controlar los síntomas, revertir los signos y restaurar el nivel del Ca sérico en el extremo inferior del rango normal<sup>11</sup>. Infundir por vía EV 1 a 2 g de gluconato de Ca (que equivalen a 1-2 ampollas de 10 ml y a 90-180 mg de Ca elemental) en 50 ml de dextrosa al 5% en 10-20 min. Continuar con una solución de 1 mg Ca elemental/ml de dextrosa al 5% (11 ampollas de gluconato de Ca al 10% en dextrosa al 5% para proporcionar un volumen final de 1000 ml); esta solución no debe contener bicarbonato ni fosfato porque puede formar sales de Ca insolubles. La velocidad de infusión deberá ser de 50-100 ml/h (equivalente a 50-100 mg/h), el aporte se calcula de 0,5 a

1,5 mg Ca/kg/h. Administrar calcitriol 0,25 mcg a 0,5 mcg dos veces por día.

Si la concentración sérica de Mg esta disminuida, infundir 2 g de sulfato de Mg (16 mEq) en solución al 10% durante 10 a 20 min, seguida de 1 g (8 mEq) en 100 ml/h<sup>10,11</sup>. Medir calcio iónico (Cai) o Ca sérico cada 4 a 6 h. En presencia de arritmias cardíacas o tratamiento con digoxina, realizar monitoreo electrocardiográfico. Iniciar precozmente aporte de Ca y vitamina D por vía oral (VO)<sup>10</sup>.

Para minimizar la severidad de la hipocalcemia en el síndrome de hueso hambriento, indicar Ca y 1,25 OH vitamina D, 1 o 2 días previos a la paratiroidectomía<sup>10</sup> o un bifosfonato si la función renal lo permite. Evitar la extravasación del gluconato de Ca hacia los tejidos adyacentes ya que podría producir necrosis. Al día siguiente, y si el paciente tolera la VO, iniciar aporte con ocho comprimidos de carbonato de Ca (que equivalen a 4 g de Ca elemental) y cuatro comprimidos de 1,25 OH vitamina D (que equivalen a 1 mcg); 48 h después se duplica la dosis de carbonato de Ca y 1,25 OH vitamina D. Realizar medición de magnesio diario<sup>10,12</sup>.

En nuestra experiencia, de un total de 59 paratiroidectomías realizadas en 58 pacientes (uno de

ellos se operó nuevamente por recidiva), entre 2012 y 2021, en el Servicio de Trasplante Renal (Centro Único Coordinador de Ablación e Implante de la Provincia de Buenos Aires, CUCAIBA-CRAI Sur-HIGA), 34 pacientes en hemodiálisis y 24 receptores de trasplante renal, 56 pacientes desarrollaron síndrome de hueso hambriento. Los dos que no presentaron este cuadro eran pacientes trasplantados con diagnóstico de hiperparatiroidismo terciario e hipercalcemia moderada; en el período posquirúrgico el Ca descendió lentamente hasta su normalización.

### Tratamiento de la hipocalcemia crónica

El hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo se tratan con suplementos de Ca VO. Las tiazidas son diuréticos que aportan beneficios adicionales. En casos severos puede ser necesario el aporte de 1,25 OH vitamina D. La hormona paratiroidea recombinante humana (rhPTH: *teriparatide*, *aloparatide*, *NATpara*) se indica en el tratamiento del hipoparatiroidismo como complemento del Ca y de la vitamina D<sup>10</sup>.

Pacientes en hemodiálisis que presenten hipocalcemia deben recibir suplementos de Ca VO alejados de las comidas y se puede aumentar el aporte de Ca en el baño de diálisis. El déficit nutricional de vitamina D por falta de exposición a la luz solar o deficiente ingesta oral, responde a la exposición al sol o luz ultravioleta<sup>10</sup>. Tener precaución con el uso de citrato de Ca dado que aumenta la absorción de aluminio<sup>1</sup>.

### Ingesta de Ca en pacientes adultos con ERC

Las guías KDIGO 2017 sugieren limitar los quelantes de fosfato a base de Ca para todos los pa-

cientes en E3-5D. La ingesta de Ca recomendada debería ser entre 800-1.000 mg/día, sin embargo la elección de prescribir suplementos, quelantes de fosfato a base de Ca o aumentar el aporte en la dieta debe ser individualizada<sup>1</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Hill Gallant K, Spiegel D. Calcium balance in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017 Jun 1;15(3):214-21.
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:11.
- Goltzman D. Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021; 50(4):591-607
- Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism>.
- Fong J, Khan A. Hypocalcemia: Updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012 Feb;58(2):158.
- Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 Jun 7;13(6):952-61.
- Cooper MS, Gittos NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008 Jun 7;336(7656):1298-302.
- Torregrosa JV, Bover J, Andía JC, Lorenzo V, de Francisco ÁLM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011 Feb 1;31(1):3-32.
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7(1).
- Suneja M. Hypocalcemia: Practice essentials, pathophysiology, etiology 2021. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/241893-overview>
- Bilezikian J, Brandi ML, Cusano N, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Jun 1;101(6):2313-24.
- Juárez-León ÓA, Gómez-Sámano MÁ, Cuevas-Ramos D, Almada-Valdés P, López-Flores a la Torre MA, Reza-Albarrán AA, et al. Atypical parathyroid adenoma complicated with protracted hungry bone syndrome after surgery: a case report and literature review. *Case Rep Endocrinol* 2015;2015:757951

### Hipercalcemia

Se denomina a Ca sérico total >10,5 mg/dl o Ca ionizado e >5,6 mg/dl (1,4 mmol/l)<sup>1</sup>. Las dos causas más comunes son el hiperparatiroidismo primario y la malignidad. En situación de ERC es frecuente la hipocalcemia, pero la hiperfosfatemia prolongada y los niveles bajos de vitamina D conducen a una mayor secreción de PTH que puede resultar en hipercalcemia, denominado hiperparatiroidismo secundario y, eventualmente, a un hiperparatiroidismo terciario<sup>3</sup>.

La gravedad de los síntomas depende del valor y la tasa de aumento del Ca sérico; con valores <12 mg/dl o hipercalcemia crónica, los pacientes pueden permanecer asintomáticos. Sin embargo, aumentos agudos pueden ser sintomáticos, independientemente del nivel, mientras valores >14 mg/dl pueden provocar síntomas graves, incluido el coma. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los síntomas graves. Las manifestaciones clínicas se describen en la siguiente Tabla<sup>1,2</sup>.

Síntomas neuropsiquiátricos	Síntomas gastrointestinales	Síntomas renales
Fatiga, cefalea, letargia Defectos cognitivos Debilidad muscular, estupor, coma	Anorexia, náuseas, úlcera péptica, pancreatitis, constipación	Falla renal aguda y crónica Nefrolitiasis Diabetes insípida nefrogénica
Síntomas cardíacos	Síntomas esqueléticos	Síntomas oculares
Acortamiento del intervalo QT Arritmias Calcificación vascular	Dolor óseo Artritis Osteítis fibrosa quística	Conjuntivitis Queratopatía en banda

**Tabla:** Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia.

Confirmada la hipercalcemia, el siguiente paso es evaluar el nivel de PTH para diferenciar entre hipercalcemia relacionada y no relacionada con PTH. El hiperparatiroidismo terciario se desarrolla en ERC por tejido paratiroideo hiperfuncionante. Las concentraciones séricas de PTH intacta suelen ser muy elevadas (>600 pg/ml)<sup>3</sup>. Un nivel de PTH normal alto es muy sugestivo de hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, debe descartarse hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) ya que el 15% de los pacientes puede tener una PTH levemente elevada. El hiperparatiroidismo primario tiene excreción urinaria elevada de calcio (>200 mg/24 h), mientras que la HHF posee excreción urinaria baja (<100 mg/24 h).

Se debe medir la 1,25-dihidroxivitamina D sérica si la PTH no está elevada. El linfoma, la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas producen 1,25-dihidroxivitamina D en exceso<sup>4</sup>. A medida que progresa la ERC, aumenta el déficit de vitamina D activa, con hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario que conducen a la estimulación de los osteoclastos. La resorción ósea mediada por PTH también libera fosfato al líquido extracelular. Los cambios subclínicos en el metabolismo óseo se producen en etapas mucho más tempranas de la ERC, a veces con trastornos graves. Los niveles elevados de FGF-23, PTH y fosfato, y los niveles bajos de 1,25-dihidroxivitamina D y Ca se asocian con resultados clínicos adversos, por lo cual es importante el tratamiento temprano del metabolismo mineral alterado en la ERC. Sin embargo, el mejor enfoque de tratamiento está limitado por una comprensión incompleta de la fisiopatología subyacente. Por ejemplo, se ha supuesto que la PTH aumenta en la ERC como respuesta secundaria a la depleción de Ca, y que el FGF-23 aumenta como una respuesta secundaria a la retención de fosfato, pero hay datos limitados sobre el equilibrio de Ca y fosfato en la ERC<sup>5,6,7</sup>. En pacientes con ERC E1, E2 y E3, y DM, las concen-

traciones de Ca fueron constantes con disminución significativa en E4, y aumento de fosfato y PTH. El producto Ca x P aumentó significativamente después de E3 (3 vs 4 y 4 vs 5), con aumento progresivo de PTH a partir E2<sup>7</sup>.

El estudio de asociación de trastornos en el metabolismo mineral con la progresión de la ERC, que incluyó pacientes con DM, encontró que el producto Ca x P más alto se asocia con ERC más progresiva<sup>8</sup>.

### Tratamiento

- *Leve 10-12 mg/dl.* No tratar. Evitar tiazidas, litio e ingesta >1.000 mg/día de Ca, depleción de volumen y reposo prolongado. Optimizar tratamiento de la DM, manejo nutricional, aumento de la ingesta líquida.

- *Moderada 12-14 mg/dl, sintomático.* Solución salina normal 300 ml/h, reestablecer el volumen extracelular y mantener una diuresis adecuada. Se puede utilizar bifosfonatos.

- *Severa ≥ 14 mg/dl.* Solución salina, reestablecer el volumen extracelular, evitar sobrecarga de volumen, furosemida 20-80 mg cada 24/h. Monitorear sodio, potasio y magnesio, reponer las pérdidas + cinacalcet 30-90 mg/día + bifosfonatos (ácido zoledrónico 4 mg EV diluido en 15 min).

- *Severa recurrente asociada a insuficiencia renal.* Realizar hemodiálisis; denosumab<sup>1-2</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bronner F. Extracellular and intracellular regulation of calcium homeostasis. *The ScientificWorld* 2001;1:919-925.
2. Moe SM. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium. *Am J Kidney Dis* 2005;45:213-8.
3. Sociedad Argentina de Nefrología. 2º Consenso de metabolismo óseo-mineral 2017. 1º Ed. Buenos Aires: Journal 2018;64. Disponible en: [https://redemc.net/campus/wp-content/uploads/2020/06/B94\\_Consenso\\_SAN2.pdf](https://redemc.net/campus/wp-content/uploads/2020/06/B94_Consenso_SAN2.pdf).
4. McGlynn P. Calcium metabolism disorders. *Nephrology Hypertension* 2017. Disponible en: <https://www.renalandurologynews.com/home/decision-support-in-medicine/nephrology-hypertension/calcium-metabolism-disorders/>.
5. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389(10075):1238-1252.

6. Evenepoel P, Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(5):789-91.
7. O'Neill WC. Targeting serum calcium in chronic kidney disease and end-stage renal disease: is normal too high? *Kidney Int* 2016;89(1):40-5.
8. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, Valdivielso JM, Fernández E. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol DialTransplant* 2007;22(4):1171-6.

## Fósforo (P)

El fósforo (P) es un elemento biológico esencial; el contenido corporal total es de 700 g distribuido preponderantemente como anión PO<sub>4</sub>, el 85% en forma de cristales de fosfato de calcio (hidroxiapatita) en tejido óseo y dientes. El 14% se encuentra a nivel intracelular, y se distribuye en los fosfolípidos, la producción y el almacenamiento químico de energía. Participa en el mantenimiento de la información genética con nucleótidos de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), enzimas, hormonas y moléculas de señalización intracelular; el 1% restante se encuentra en el compartimiento extracelular<sup>1</sup>. Los niveles plasmáticos mensurables de Pi (fosfato inorgánico) considerados en el rango fisiológico son de 2,5 mg/dl-4,5 mg/dl y el balance metabólico de Pi se regula principalmente por el mantenimiento del contenido total (*pool*) en huesos y tejidos a través del intercambio vía tracto intestinal, formación y resorción ósea, así como reabsorción y excreción renal. No obstante, estos valores se modifican en función de parámetros como la edad (mayor en niños que en adultos), hormonas, momento del día (más bajo cerca de mediodía) y estación del año, alimentación u otras condiciones fisiológicas como el pH<sup>2</sup>.

La regulación de la homeostasis del P depende clásicamente de la acción de tres hormonas: PTH, 1,25 vitamina D o calcitriol (1-25 vitD) y calcitonina (CT), que actúan predominantemente en el intestino, hueso y riñón, además de las fosfatonas, entre las que destacan el complejo FGF-23/ $\alpha$  Klotho, entre otras. El transporte a nivel celular se realiza con cotransportadores Na/Pi tipo 1, 2 (los más importantes 2a, 2b, 2c) y 3<sup>3</sup>. A nivel intestinal, el 65% del P de la dieta se absorbe principalmente en el yeyuno por transportadores activos transcelulares (NaPi tipo 2b, PiT1, PiT 2) o mecanismos parece-

lares con transportadores sodio-protón (NHE3). A nivel renal, el P no ligado se filtra libremente; aproximadamente el 80% se reabsorbe por transportadores Na/Pi (60% en TCP), 10 a 20% túbulos rectos proximales,  $\leq$ 10% por TCD y el 5-20% se excretará. La actividad de estos transportadores está influenciada por PTH, FGF-23, fosfatemia<sup>4</sup>, insulina (reduce el P plasmático), hormona de crecimiento (disminuye la excreción de P), factor de crecimiento insulino-símil-1 (IGF-1) y hormona tiroidea, entre otros.

## Hipofosfatemia

La hipofosfatemia se conoce como la concentración sérica  $<2,5$  mg/dl. Entre 2-2,5 mg/dl se define como hipofosfatemia *leve* (no infrecuente en hospitalizados y habitualmente sin signos ni síntomas), *moderada* entre 1-2 mg/dl y *severa* en  $<1$  mg/dl<sup>5</sup>. Es importante considerar que la hipofosfatemia no necesariamente hace referencia a la depleción de P, pudiendo presentarse con niveles corporales totales bajos, normales o altos; en los últimos dos por el movimiento desde el espacio extracelular al intracelular.

La incidencia es del 0,2-2,2%, y en hospitalizados hasta 30-50%, con incremento de la mortalidad<sup>6</sup>.

## Etiología

Las causas adquiridas son las más frecuentes<sup>7</sup> (Cuadro)<sup>8-10</sup>, pero también puede haber causas hereditarias que exceden el objetivo de este apartado<sup>10</sup>. La hipofosfatemia crónica puede producirse por el uso de antiácidos que contengan aluminio o magnesio, deficiencia de vitamina D, ya sea por malabsorción intestinal o falta de exposición solar en el contexto de ER, así como en el postrasplante renal por hiperparatiroidismo secundario persistente o el uso de esteroides<sup>11</sup>.

<b>Disminución de la absorción intestinal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelantes de fósforo</li> <li>- Sevelamer</li> <li>- Antiácidos con magnesio/aluminio</li> <li>• Deficiencia/resistencia a la vitamina D</li> <li>• Malabsorción intestinal</li> <li>• Restricción ingesta (anorexia, malnutrición)</li> </ul>
<b>Distribución interna (causa más frecuente)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de realimentación</li> <li>• Ceotoacidosis</li> <li>• Alcalosis respiratoria (sepsis, ansiedad, ARM, abstinencia de alcohol)</li> <li>• Drogas y hormonas (insulina, glucagón, noradrenalina, dopamina, antagonistas<math>\beta</math>2, corticoides)</li> <li>• Síndrome del hueso hambriento/proliferación celular (linfomas, leucemias)</li> </ul>
<b>Excreción urinaria aumentada</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTH dependiente</li> <li>- Hiperparatiroidismo primario y secundario</li> <li>• Baja ingesta de calcio</li> <li>• Bifosfonatos/denosumab</li> <li>• Hiperkaliuria</li> <li>• Trasplante</li> <li>• PTHrp</li> <li>• FGF-23 dependiente</li> <li>- TIO.</li> <li>- Trasplante renal</li> </ul>
<b>Alteración del transporte renal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuréticos</li> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Tubulopatías</li> <li>• Cisplatino, ifosfamida, adefovir, cidofovir, aminoglucósidos, valproato</li> </ul>

Adaptado de Koumakis et al.<sup>5</sup>.

ARM: asistencia respiratoria mecánica; PTH: parathormona; PTHrp: parathormona relacionada a la proteína; TIO: tumor induced osteomalacia; FGF-23: fibroblast growth factor-23.

**Cuadro:** Causas de la hipofosfatemia.

## Diagnóstico

La sintomatología relacionada a hipofosfatemia dependerá de la severidad y del tiempo de evolución, con alteraciones cardiopulmonares, del sistema nervioso central y hematológico<sup>9</sup>. Se debe evaluar el contexto clínico, los síntomas y antecedentes personales y familiares antes de realizar el algoritmo diagnóstico de hipofosfatemia. La siguiente instancia es realizar una segunda determinación confirmatoria de fosfatemia, junto con el dosaje de calcemia (Ca<sup>2+</sup>), albuminemia, creatinina plasmática, 25(OH) Vit D, PTHi, calciuria de 24 h y relación calciuria/creatininuria en muestra aislada de la mañana. Se recomienda suplementar vitamina D si está disminuida y ante la persistencia de hipofosfatemia, identificar causas crónicas: determinación de la excreción fraccional de P (EFP) en orina aislada, la excreción de P (EP) de 24 h o la reabsorción tubular de P (RTP) para definir causas extrarrenales como gastrointestinales (EFP <5%, EP 24 h <100 mg/24 h) o renales (EFP >20%, EP 24 h >100 mg/24 h) y continuar con el algoritmo correspondiente.

## Tratamiento

La hipofosfatemia leve secundaria a redistribución es transitoria y no requiere tratamiento. Si el P se encuentra entre 1-2 mg/dl en adultos, además de tratar la causa, deberían darse suplementos orales (1 mmol = 2mEq = 31 mg). La leche es una buena fuente de P que contiene 1 g (33 mmol) por litro. La dosis inicial de P oral debe ser 2 a 3 g/día (fosfato sódico o potásico) cada 6-8 h. En la población con ERC debe disminuirse el aporte. La vía endovenosa debe utilizarse en hipofosfatemia grave o si no es posible la vía oral; la dosis es empírica y es importante administrarla con precaución, sin asociarla con Ca, en forma de fosfato monosódico o monopotásico a dosis de 2,5-5 mg/kg de peso según la severidad. Administrar diluido en 500 ml de solución salina 0,45% durante 6 h, repitiendo si es necesario (10 mg/kg en 12 h en casos extremos). Se debe suspender la infusión cuando el P sérico es >1,5 mg/dl y rotar a vía oral. Es necesario monitorizar el P plasmático para evitar la hiperfosfatemia que puede causar hipocalcemia, calcificación de te-

cidos, insuficiencia renal, hipotensión y muerte. En los procesos asociados a pérdidas urinarias de P se puede implementar dipiridamol 75 mg c/6 h, que incrementaría la reabsorción renal de P<sup>10-12</sup>.

### Hiperfosfatemia

Se define con niveles de P sérico >4,5 mg/dl y se considera severa con >6,5 mg/dl.

En algunas series se reporta una incidencia de hasta un 12% en sujetos sin ERC avanzada e injuria renal aguda (IRA)<sup>13</sup>. Se asocia con aumento de mortalidad del 18% por cada 1 mg/dl de elevación de P<sup>14</sup> y enfermedad cardiovascular (ECV), calcificaciones vasculares y enfermedad del metabolismo óseo y mineral en ERC. Se incrementa la prevalencia con la progresión de la ERC: más del 23% en estadios E4-5 y 50-74% en E5<sup>15</sup>.

### Etiología

Las causas adquiridas son las más frecuentes; puede haber causas hereditarias que exceden el objetivo de este trabajo (Tabla). Debe contemplarse la condición de pseudohiperfosfatemia debido a interferencias relacionadas con el método de laboratorio, como uso de heparina, hemólisis, hiperbilirrubinemia, disproteinemias y permanencias prolongadas de la muestra de sangre sin procesar (4-6 h)<sup>16</sup>.

La causa más frecuente de hiperfosfatemia aguda es la IRA con requerimiento de hemodiálisis (series con 59-67,5% de los casos<sup>17</sup>) en crisis hemolíticas, rabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral, estados de acidosis (cetoacidosis, acidosis láctica) o sobrecarga con soluciones con alto contenido de fosfatos en la población con ERC (durante la preparación para estudios del tubo digestivo).

La hiperfosfatemia crónica es predominante en la ERC debido a la modificación de los mecanismos compensadores a lo largo de la progresión de los diferentes estadios<sup>18</sup>.

Hiperfosfatemia adquirida	Hiperfosfatemia genética
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Distribución interna</b></li> <li>- Síndrome de lisis tumoral</li> <li>- Rabdomiólisis</li> <li>- Acidosis</li> <li>- Anemia hemolítica</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Hepatitis fulminante/hiertermia severa</li> <li>• <b>Disminución de la excreción urinaria</b></li> <li>- ERC/IRA</li> <li>- Hipoparatiroidismo.</li> <li>- Acromegalia</li> <li>- Calcinosis tumoral</li> <li>• <b>Sobrecarga oral de fosfatos</b></li> <li>- Laxantes</li> <li>- Suplemento parenteral</li> <li>- Intoxicación con vitamina D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcinosis hiperfosfatémica familiar o tumoral</li> <li>• Hipoparatiroidismo</li> <li>• Pseudohipoparatiroidismo</li> </ul>

Adaptada de Koumakis et al.<sup>5</sup>

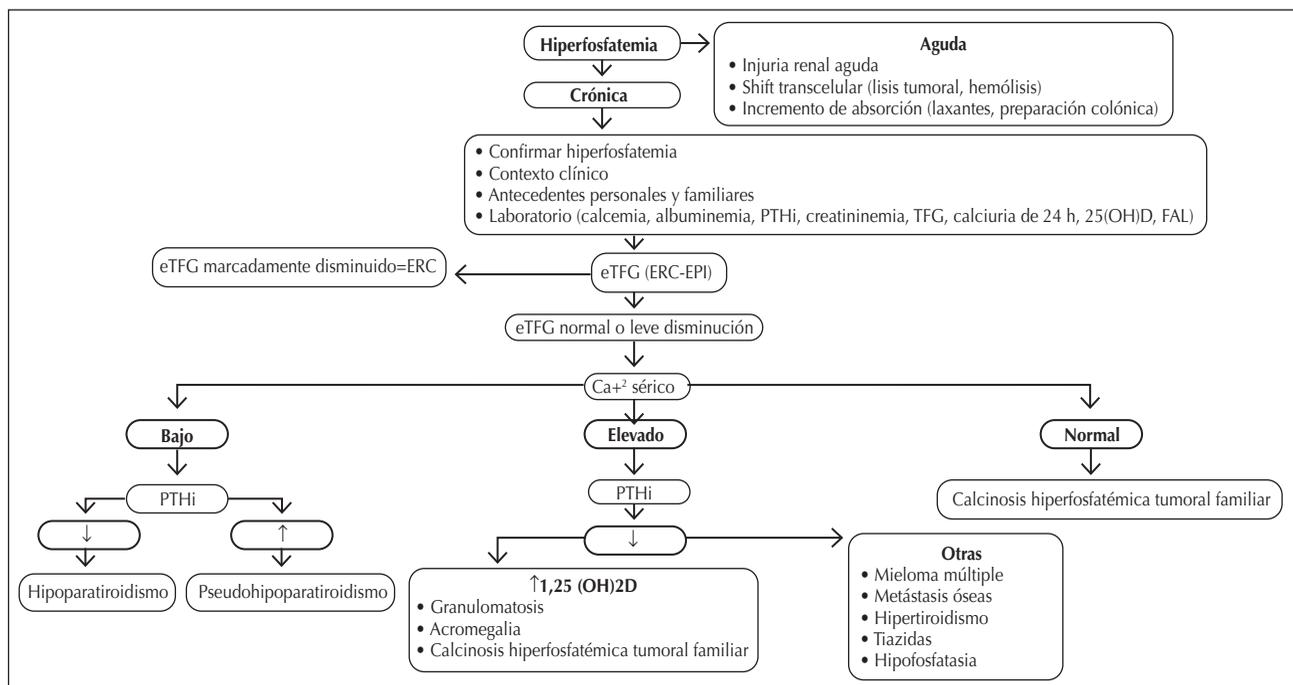
ERC: enfermedad renal crónica; IRA: injuria renal aguda.

**Tabla:** Causas de la hiperfosfatemia.

### Diagnóstico

Evaluar el contexto clínico del paciente para interpretar la causa de la hiperfosfatemia aguda como IRA, acidosis, entre otras y, en ausencia

de las mismas, realizar nueva determinación para descartar pseudohiperfosfatemia y continuar con el algoritmo diagnóstico (Figura).



Adaptada de Koumakis et al.<sup>5</sup>.

25 HOD: vitamina D; TFG: tasa de filtrado glomerular; PTHi: parathormona intacta; FAL: fosfatasa alcalina; Ca+2: calcio; ERC: enfermedad renal crónica; FGF-23: fibroblast growth factor-23.

**Figura:** Algoritmo diagnóstico de la hiperfosfatemia.

### Tratamiento

El enfoque difiere si se trata de una hiperfosfatemia aguda o crónica. Si la función renal se encuentra conservada, la infusión de solución salina es una medida a considerar en causas agudas.

El tratamiento de la hiperfosfatemia crónica es de suma importancia en la población con ERC. La estrategia de tratamiento deberá considerar un factor modificable, como la ingesta de K<sup>+</sup> (que impacta en la homeostasis del mismo), y los quelantes de P.

Inicialmente se utilizaron quelantes basados en Ca (carbonato o acetato) y posteriormente no cálcicos (sevelamer, carbonato de lantano y sales de hierro). Considerar la elección según el contexto clínico, los costos y los eventos adversos. La restricción dietaria ha sido cuestionada dado que la disminución del aporte de P puede incrementar significativamente la eficacia de su absorción intestinal. Nuevas líneas de investigación encuentran el beneficio de inhibir el transporte paracelular y los intercambiadores de sodio (NHE3) intestinales con nuevos agentes como tenapanor<sup>19</sup>. El uso de calcimiméticos (cinacalcet o etelcalcetida) en el contexto de hiperparatiroidismo e hiperfosfatemia, así como la optimización del tratamiento dialítico, son herramientas disponibles en el grupo de pacientes

con ERC E5. Debe considerarse que los fármacos utilizados para el tratamiento farmacológico de la DM pueden desempeñar un papel fundamental en la regulación de los niveles de P. Se ha demostrado que el uso de iSGLT-2 puede incrementar los niveles séricos de P (11% comparado con placebo<sup>20</sup>) a través de su reabsorción a nivel del túbulo proximal, aumentar FGF-23 y PTH séricos, y disminuir 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sérica, lo que podría modificar la homeostasis del metabolismo fosfocálcico, sin embargo ninguna de estas situaciones ha demostrado significancia clínica hasta la actualidad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sourkes TL. An element of thought: phosphorus and mental philosophy in the nineteenth century. *J Hist Neurosci* 1998;7(2):108-124.
2. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:341-59.
3. Levi M, Gratton E, Forster IC, Hernando N, Wagner CA, Biber J, Sorribas V, Murer H. Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(8):482-500.
4. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1987;80(4):1147-1154.
5. Koumakis E, Cormier C, Roux C, Briot K. The causes of hypo and hyperphosphatemia in humans. *Calcif Tissue Int* 2021;108(1):41-73.

6. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, Boaz M, Weinstein J. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci Winter 2006*;36(1):67-72.
7. Liamis G, Millionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM 2010*;103(7):449-59.
8. Brown GR, Greenwood JK. Drug and nutrition-induced hypophosphatemia: mechanisms and relevance in the critically ill. *Ann Pharmacother 1994*;28(5):626-32.
9. Lim C, Tan HK, Kaushik M. Hypophosphatemia in critically ill patients with acute kidney injury treated with hemodialysis is associated with adverse events. *Clin Kidney J 2017*;10(3):341-347.
10. Ifie E, Oyibo SO, Joshi H, Akintade O. Symptomatic hypophosphatemia after intravenous iron therapy: an underrated adverse reaction. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2019*;1:19-0065.
11. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet 1998*;352(9125):391-6.
12. Prié D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G. Dipyridamole decreases renal phosphate leak and augments serum phosphorus in patients with low renal phosphate threshold. *J Am Soc Nephrol 1998*;9(7):1264.
13. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, Sakhuja A, Erickson SB. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Nephrol 2018 Apr*;31(2):241-247.
14. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA 2011*;305:1119-1127.
15. Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis 2013 Feb*;61(2):330-6.
16. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem 2014*;51(6):631-56.
17. Jung SY, Kim H, Park S, Jhee JH, Yun HR, Kim H, Kee YK, et al. Electrolyte and mineral disturbances in septic acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Medicine (Baltimore) 2016*;95(36):e4542.
18. Kuro-o M. Phosphate and klotho. *Kidney Int 2011*;79121:S20-S23.
19. Fouque D, Vervloet M, Ketteler M. Targeting gastrointestinal transport proteins to control hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Drugs 2018*;78(12):1171-1186.
20. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol 2019 Jan 7*;14(1):66-73.

## Magnesio (Mg)

El magnesio (Mg) es un elemento químico abundante en el organismo, cofactor enzimático en el metabolismo de los hidratos de carbono, por lo cual su desequilibrio aumentaría el riesgo de DM2, hipertensión arterial (HTA), aterosclerosis y aceleraría el deterioro de la función renal en los pacientes con DM<sup>1-2</sup>. La hipermagnesemia moderada tendría beneficios sobre la calcificación vascular y mortalidad en ERC, enlenteciendo su progresión, con mejoría glucémica en DM<sup>3</sup>. En adultos, un gran porcentaje no alcanza la ingesta dietética promedio (IDP) de Mg con el consiguiente déficit; se estima una IDP entre 320 y 420 mg/día (13-17 mmol/día)<sup>4</sup>. La concentración plasmática de Mg: 1,7-2,6 mg/dl (0,7-1,1 mmol/l o 1,4-2,2 mEq/l) y su homeostasis dependen del equilibrio entre su absorción intestinal y su excreción renal<sup>5</sup>.

## Fisiología

El Mg cumple funciones como la estabilización enzimática en reacciones que generan adenosín trifosfato (ATP), antagoniza el Ca en la contracción muscular, modula señales de transducción y proliferación celular de la insulina, y es importante para la adhesión celular y el transporte de membrana. Se encuentra el 99% en hueso, músculo y tejidos blandos no musculares, y un 1% en el espacio extracelular, por ende, la concentración plasmática no refleja los depósitos; el 30% está unido a

proteínas y el 70% es difusible<sup>3-6</sup>. Su homeostasis depende de la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio entre hueso y músculo, controlada fundamentalmente por su concentración plasmática<sup>5</sup>. Del 30 al 50% se absorbe en el yeyuno e íleon, el 90% por difusión pasiva paracelular, por gradiente electroquímico, y el resto en forma activa y saturable transcelular a través de canales de Mg TRPM6 y 7 (*transient receptor potential melastatin*)<sup>7</sup>. La absorción es inhibida por la alta ingesta de P o fitatos, aldosterona y calcitonina, y aumentada por la vitamina D, hormona de crecimiento, vitamina B6 e hipomagnesemia<sup>6-8</sup>.

El 80% de Mg es filtrado por el glomérulo, del cual 95% es reabsorbido por la nefrona, de un 60 a un 70% en asa gruesa de Henle, junto con el Ca de manera pasiva, por gradiente eléctrico generado por la reabsorción de Na, a través del cotransportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup><sup>9</sup>. En el TCP se reabsorbe 15 a 20%, y en el TCD de 5 a 10% (es el sitio de control final en la regulación de Mg en forma activa a nivel transcelular por canales TRPM6, potenciado por K)<sup>5,7,8,9</sup>. Al disminuir la concentración de Mg, aumenta la reabsorción tubular y disminuye la eliminación renal, y visceversa<sup>6</sup>. Intervienen la concentración de Ca, el volumen del fluido extracelular, la depleción de fosfato, la acidosis metabólica crónica, la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D y hormonas como la PTH, calcitonina, glucagón, aldosterona, antidiurética, insulina, prostaglandina E2 y catecolaminas.

La excreción renal varía de 0,5% en hipomagnesemia hasta 70% en hipermagnesemia. Si desciende

la TFG, la capacidad de excreción renal disminuye, tendiendo a la hipermagnesemia en la ERC<sup>9</sup>.

Hipermagnesemia	Hipomagnesemia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad muscular, fatiga, hasta parálisis y depresión respiratoria</li> <li>• Paro cardíaco, bradicardia, hipotensión arterial, cambios en el electrocardiograma</li> <li>• Náuseas, vómitos, diarrea hasta parálisis intestinal.</li> <li>• Rubor facial</li> <li>• Cefalea, somnolencia, desvanecimiento, mareos y síncope.</li> <li>• Hiporreflexia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones neuromusculares: debilidad, hormigueos, calambres, temblores, tetania, convulsiones y nistagmo vertical</li> <li>• Hipertensión arterial, arritmia</li> <li>• Cefalea, cambios en el estado de ánimo, ansiedad y problemas de sueño.</li> <li>• Estreñimiento</li> </ul>

**Tabla 1:** Manifestaciones clínicas de las alteraciones del magnesio<sup>3,5,6</sup>.

Hipermagnesemia	Hipomagnesemia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal crónica, causa más común del exceso de Mg</li> <li>• Consumo alto de Mg en la dieta, laxantes ricos en Mg o suplementos con Mg</li> <li>• Consumo de antiácidos, sobre todo si tienen ERC concomitante, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción o perforación intestinal que pudiera aumentar la absorción</li> <li>• Concentraciones del baño de diálisis mayores a 0,75 mmol/l</li> <li>• Administración intravenosa de Mg excesiva en embarazadas como tratamiento de preeclampsia</li> <li>• Quelante de fósforo (sevelamer)</li> <li>• Alcalosis metabólica crónica</li> <li>• La 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D, PTH, calcitonina, glucagón, aldosterona, hormona antidiurética, insulina, prostaglandina E<sub>2</sub> y catecolaminas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la ingesta</li> <li>• Pérdida renal: tubulopatías hereditarias, postobstructivas, posnecrosis tubular aguda</li> <li>• Concentraciones del baño de diálisis menores a 0,75 mmol/l</li> <li>• Posttrasplante renal (tacrolimus-ciclosporina)</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Pérdidas gastrointestinales: diarreas, fístulas, malabsorción, pancreatitis aguda</li> <li>• Expansión de volumen, soluciones hipertónicas</li> <li>• Fármacos: diuréticos, inhibidores cálcicos, inhibidores de la bomba de protones, anfotericina B, cisplatino, aminoglucósidos</li> <li>• Acidosis metabólica, hipofosfatemia</li> <li>• Hipoalbuminemia</li> <li>• Hipertiroidismo, hiperaldosteronismo primario, alcoholismo</li> <li>• Redistribución en síndrome del hueso hambriento, realimentación en desnutrición</li> <li>• Pérdidas cutáneas: quemaduras extensas, sudoración profusa</li> <li>• Mutaciones genéticas, que codifican el transporte de iones en el TCD</li> </ul>

TCD: *túbulo contorneado distal*; ERC: *enfermedad renal crónica*; PTH: *parathormona*.

**Tabla 2:** Causas de las alteraciones del magnesio<sup>3-5</sup>.

### Magnesio en la ERC

En ERC E1-3, hay una compensación a través del aumento en la excreción fraccional de Mg, manteniendo sus niveles normales. Hay diferencias entre los pacientes con y sin DM; en los últimos se encontró una correlación entre un aclaramiento de creatinina bajo y niveles altos de Mg, que no se observó en aquellos con DM con valores de mg más bajos, a pesar de una disminución del aclaramiento de creatinina<sup>3</sup>.

En estadios avanzados, E4-5, los mecanismos de compensación renal son insuficientes con frecuente hipermagnesemia con FG <10 ml/minuto<sup>3-8</sup>.

En hemodiálisis, entre un 60 y un 70% del Mg se difunde a través de la membrana de diálisis según la concentración del gradiente, el resto está unido a la albúmina. Si la concentración de Mg de la diálisis es menor que en plasma, se removerá en la hemodiálisis<sup>8</sup>. En diálisis peritoneal, el uso de soluciones hipertónicas aumenta la excreción de Mg<sup>8</sup>. En trasplantados, la hipomagnesemia se-

ría por los inmunosupresores (con tacrolimus es mayor que con ciclosporina), también hay estudios que la vinculan con desarrollo de DM<sup>8</sup>.

### Diagnóstico

La medición de la magnesemia es el método más simple (no se realiza en forma rutinaria). Deben identificarse situaciones de riesgo: alcoholismo, diuréticos, inhibidores de la bomba de protones, diarrea crónica, nutrición parenteral, embarazo, lactancia e infancia. El Mg ionizado libre en plasma evalúa las reservas intracelulares; la medición en células epiteliales sublinguales es más exacta, pero no se realiza en la práctica clínica<sup>8</sup>.

El 30% del Mg está unido a la albúmina; pacientes con hipoalbuminemia pueden tener pseudohipomagnesemia. La presencia de signos de hipomagnesemia, con valores normales del ion o deficiencia funcional de Mg, requiere medir Mg plasmático luego de una carga de sulfato de Mg y evaluar el porcentaje de excreción basal con res-

pecto a la poscarga<sup>4-9</sup>. La distinción entre pérdida renal y gastrointestinal se puede realizar midiendo Mg en muestra de orina de 24 h o calculando la fracción de excreción de Mg (FEMg) en orina al azar. Una FEMg >3% o >1 mmol (24 mg) en orina de 24 h indicaría pérdida renal de Mg y valores <2% pérdidas gastrointestinales<sup>6,7,9</sup>.

Para diferenciar las causas de pérdida renal se debe estudiar la calciuria<sup>6,7</sup>.

- Si hay hipercalciuria, sugiere un defecto en el asa de Henle por diuréticos de asa, nefrotóxicos o formas genéticas: Bartter o HHF (hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis).

- Si hay hipocalciuria, el defecto suele ser del túbulo distal debido a tiazidas, síndrome de Gitelman o mutación de Na/KATPasa.

- Si la calciuria es normal, encontrar una pérdida aislada de Mg por mutación o inhibición de EFG (*epidermal growth factor*; factor de crecimiento epidérmico) (cetuximab) o mutaciones de TRPM<sup>6</sup>.

## Tratamiento

- **Hipomagnesemia.** La primera medida es la prevención. Recomendar la IDP (hombres: 420 mg, mujeres: 320 mg), corrección de los trastornos metabólicos subyacentes y/o suplementos orales de Mg en ingesta insuficiente<sup>6-7</sup>. En el caso de nutrición parenteral, suplementar con 10 mEq/día<sup>6</sup>.

En pacientes asintomáticos o con hipomagnesemia no grave (>1,4 mg/dl), son de elección las preparaciones orales de liberación prolongada, como el cloruro o lactato de Mg (dosis máxima tolerada alrededor de 300 mg/día). La administración endovenosa (sulfato de Mg) se usa con síntomas graves u hospitalizados o concentración de Mg <1,4 mg/dl o con hipocalcemia o hipopotasemia acompañante<sup>6-9</sup>. Monitorizar los valores de Mg buscando signos de toxicidad: oliguria, depresión de conciencia y/o arreflexia; administrar 50% de la dosis si creatininemia >2 mg/dl<sup>9</sup>.

Serían útiles los diuréticos ahorradores de K en casos de pérdidas inapropiadas, pacientes refractarios al tratamiento o necesidad de altas dosis de Mg. Dosar diariamente y administrar 1 o 2 días luego de normalizar para reponer depósitos<sup>6</sup>.

- **Hipermagnesemia.** Prevenir es fundamental. Los pacientes con ERC no deberían recibir suplementos de Mg (monitorear en el caso de hacerlo). Con aumento moderado del Mg, el tratamiento es discontinuar el aporte; si hay síntomas se puede administrar cloruro o gluconato de Ca intravenoso, que produce antagonismo temporal del efecto del Mg, y aumentar la eliminación renal con aporte de volumen y furosemida<sup>6</sup>.

Los pacientes con ERC y severa hipermagnesemia requieren hemodiálisis; si existe peligro de paro cardiorrespiratorio, se deberá intubar y colocar un marcapasos transitorio mientras realice el tratamiento<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salhi H, El Ouahabi H. Magnesium status in patients with type 2 diabetes (about 170 cases). *Ann Afr Med* 2021;20(1):64-68.
2. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1591-1597.
3. M de Francisco AL, Rodríguez M. Magnesio y enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2013;33(3):389-99.
4. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients* 2018;10(9):1-23.
5. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1257-72.
6. Albalade-Ramón M, De Sequera-Ortiz P, Rodríguez-Portillo M. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología*.
7. Pham PC, Pham PA, Pham SV, et al. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;9(7):219-30.
8. Oliveira B, Cunningham J, Walsh SB. Magnesium balance in chronic and end-stage kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):291-295.
9. Pérez-González E, Santos-Rodríguez F, Coto-García E. Homeostasis del magnesio. Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrología* 2009;29(6):518-524.