

Nefronalcalcinosis con hipomagnesemia

J. M. CASTRILLO *, A. RAPADO *, M. L. TRABA **, P. ESBRIT ** y
L. HERNANDO ***

Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

* Servicio de Medicina Interna y Unidad Metabólica.

** Laboratorio de la Unidad Metabólica.

*** Servicio de Nefrología.

RESUMEN

Se presentan 7 enfermos con la asociación de nefrocalcinosis radiológica e hipomagnesemia de origen tubular renal, cuyas características clínicas permiten individualizarla como síndrome singular. Es frecuente la asociación a infecciones urinarias recidivantes e hipertensión arterial, alteraciones oftalmológicas (miopía y/o nistagmo horizontal), alteraciones electroencefalográficas y episodios de tetania y/o raquitismo.

Bioquímicamente es constante la hipomagnesemia (con tasa normal de magnesio intraeritrocitario), hipermagnesuria, hipercalciuria (eventualmente con hipocalcemia), hiperuricemia, isostenuria y un grado variable de insuficiencia renal. No se confirmó acidosis tubular asociada ni hipopotasemia.

Las pruebas funcionales demostraron en los casos estudiados una depleción corporal importante de magnesio; niveles bajos de hormona paratiroidea circulante con normal respuesta secretora a la infusión i.v. de magnesio, mientras la infusión de extracto paratiroideo demostró una respuesta normal del AMPc urinario pero no del cociente fósforo/creatinina, confirmando se trata de un defecto inherente a la nefrocalcinosis.

El síndrome parece corresponder a un defecto tubular renal primario, incluíble en los trastornos del transporte de membrana, con un complejo sindrómico en que el grado de hipomagnesemia y la evolución de la enfermedad matizan tanto la clínica como los resultados bioquímicos.

Palabras claves: Nefrocalcinosis. Hipomagnesemia. Deficiencia de magnesio. Tubulopatía renal.

NEPHROCALCINOSIS ASSOCIATED WITH HYPOMAGNESEMIA

SUMMARY.

Seven patients with radiological nephrocalcinosis and associated hypomagnesemia caused by renal tubular disorder are described. The clinical findings point out to the existence of a singular syndrome in this pathological association. The patients often exhibit recurrent urinary infections and arterial hypertension. Ophthalmological and electroencephalographic changes together with sporadic tetany and/or rickets are also common findings in these patients.

The biochemical profile includes hypomagnesemia with normal erythrocytary magnesium, hypermagnesuria, hypercalciuria with occasional hypocalcemia, hyperuricemia, isostenuria and a wide degree of renal insufficiency. Neither renal tubular acidosis nor hypokalemia could be established in our patients.

Functional tests demonstrated an important corporal magnesium depletion in the patients studied. The parathyroid hormone levels in serum were decreased in regard to serum calcium but these levels increased after magnesium was intravenously administered to the patients. A parathyroid extract injection increased the urinary cAMP to a level similar to normal subjects. Nevertheless, the urinary phosphate/creatinine ratio was unchanged after this test. These results were not modified after magnesium repletion which suggested an involvement of nephrocalcinosis itself in the test responses.

This syndrome appears to be due to an abnormal membrane transport mechanism(s) in the renal tubule of these patients. The hypomagnesemic state and the manner in which the disease evolves lead to the wide clinical and biochemical features exhibited by different patients with this syndrome.

Key words: Nephrocalcinosis. Hypomagnesemia. Magnesium deficiency. Renal tubular dysfunction.

Recibido: 3 de febrero de 1983.

En forma definitiva: 3 de marzo de 1983.

Aceptado: 28 de marzo de 1983.

Correspondencia: Dr. A. Rapado.

Unidad Metabólica.

Fundación Jiménez Díaz.

Avda. Reyes Católicos, 2.

Madrid-3.

INTRODUCCION

La patología del magnesio encierra interesantes connotaciones desde el ángulo nefrológico¹⁻⁴. La hipermagnesemia es un dato común en la insuficiencia renal crónica, mientras la hipomagnesemia se ha descrito en ciertos casos de este proceso⁵ en el fracaso renal agudo oligoanúrico sometido a alimentación parenteral⁶, tras la administración de drogas nefrotóxicas⁷ y diuréticos⁸.

Una de las particularidades de la hipomagnesemia es su asociación a calcificaciones ectópicas; en particular la condrocalcinosis⁹ y la nefrocalcinosis¹⁰. Una revisión de nuestra Unidad Metabólica demuestra que 3 de 77 casos de nefrocalcinosis cursaban con hipomagnesemia.

Dado que esta asociación no es suficientemente reconocida en las grandes series revisadas^{11,12} presentamos nuestra experiencia en 7 enfermos a los que se añaden rasgos especiales (participación oftalmológica y ósea) que permite individualizarla como un síndrome singular. Algunos hallazgos han sido ya publicados parcialmente¹³⁻¹⁵.

METERIAL Y METODOS

Se trata de 7 enfermos (4 hombres y 3 mujeres), con edades comprendidas entre 11 y 40 años al iniciar su estudio, procedentes de la Fundación Jiménez Díaz (Servicios de Medicina Interna y Nefrología), que presentaban como dato común una nefrocalcinosis radiológica, eventualmente confirmada en 3 de los casos con biopsia renal sin inmunofluorescencia.

Se practicó una historia clínica y exploración física con particular atención a alteraciones oftalmológicas, electroencefalográficas y óseas mediante técnicas habituales.

En todos los casos se realizó un estudio del metabolismo mineral, que incluía aclaramiento de creatinina y ácido úrico, calcio, magnesio, fósforo y fosfatasa alcalina en sangre e hidroxiprolina, creatinina, fósforo, calcio y magnesio en orina. Se calculó la reabsorción tubular de fosfatos, los índices de excreción urinaria de calcio y magnesio (IE)¹⁶, así como la parathormona (PTH) y calcitonina (CT) séricas, medidas por radioinmunoensayo¹⁷.

También se determinó magnesio intraeritrocitario¹⁸, absorción intestinal de calcio medida con Ca-47¹⁹ y se realizaron pruebas de concentración urinarias y poder de acidificación con sobrecarga de cloruro amónico. En dos casos se practicó biopsia ósea con histología convencional.

Para conocer la respuesta tubular renal a la PTH se determinó el cociente urinario fósforo/creatinina y el AMPc a las 4 horas de la administración i.v. de 200 UI de un extracto paratiroideo bovino²⁰.

La influencia de la depleción corporal de magnesio se estudió en 6 enfermos, a los que se administró magnesio por vía i.v. 6 mg/kg. de peso, en forma de sulfato. Se midió la eliminación urinaria de magnesio a las 4 y 20 horas posteriores a la infusión y se determinó PTH al comienzo y al final de la prueba (prueba de THOREN²¹).

RESULTADOS

Las características clínicas de nuestros pacientes aparecen en la tabla I. En todos los casos existía historia de polidipsia/poliuria (en algunos enfermos desde la infan-

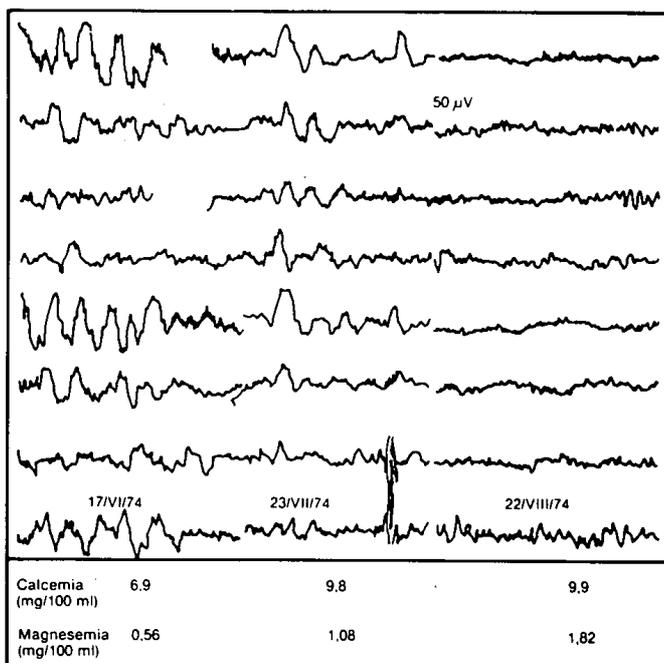


Fig. 1.—Trazado electroencefalográfico sucesivo del caso 1 en función de las variaciones de la calcemia y magnesemia. Se observa que sólo se consigue la normalidad del trazado al elevar las cifras de magnesio sérico.

cia) y en 2 pacientes litiasis renal. Fue frecuente la historia de infecciones urinarias recidivantes (4 casos), así como el hallazgo de hipertensión arterial (4 casos).

La asociación a tetania apareció en 4 casos y en 3 de ellos se acompañó de raquitismo, demostrado en el caso 2 por biopsia ósea y en el resto bioquímica y radiológicamente.

En 6 de los 7 casos encontramos alteraciones oftalmológicas, bien miopía o nistagmo horizontal congénito.

En 4 enfermos encontramos alteraciones electroencefalográficas: 1) brotes de ondas tipo theta, en ocasiones delta, que aparecen de forma difusa (casos 1, 2 y 6) y 2) brotes de onda tipo theta y en ocasiones tipo delta coincidiendo con hiperventilación (casos 1 y 3). Estos hallazgos se han atribuido a la hipocalcemia acompañante, pero como demuestra la figura 1, correspondiente al

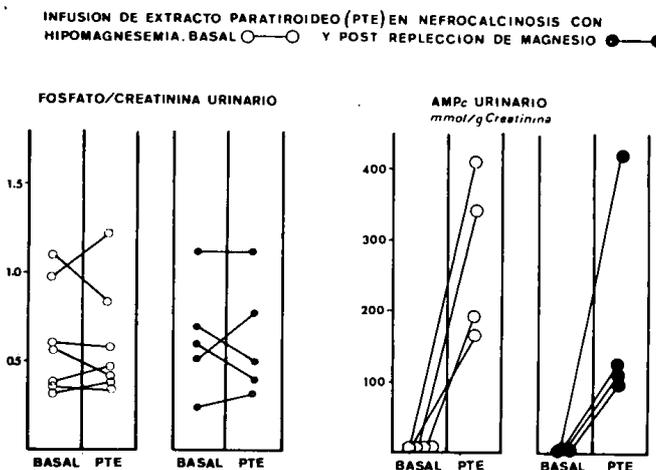


Fig. 2.—Respuesta del cociente fosfato/creatinina y AMPc urinarios tras la infusión de 200 UI de extracto paratiroideo (PTE) en la nefrocalcinosis con hipomagnesemia. Basal (O—O) y tras repleción de la magnesemia (●—●).

caso 1, tales alteraciones no se corrigen al normalizar las cifras de calcio, pero sí las de magnesio.

En la tabla II presentamos los hallazgos bioquímicos. Todos los enfermos mostraban a su ingreso hipomagnesemia, que fue inferior a 1 mg/dl. en cuatro de los casos. El magnesio eritrocitario fue normal en 3 de los 4 casos en que se analizó.

En todos nuestros enfermos, aun en presencia de hipomagnesemia grave, encontramos elevado el índice de excreción de magnesio, indicando un defecto en la reabsorción tubular renal de este catión.

La calcemia estaba inicialmente disminuida en 4 pacientes, acompañándose en 5 casos de elevación del IE-Ca. Es común la presencia de hiperuricemia y un grado variable de insuficiencia renal medido por el aclaramiento de Cr; isostenuria en los 7 casos, con normalidad de fosforemia y potasemia. Se apreció un valor variable en la reabsorción tubular de fosfatos. Los casos 1, 3, 4 y 6 a los que se practicó una prueba de acidificación con cloruro amónico mostraron una respuesta normal. La prueba de concentración, realizada en 5 enfermos, no logró elevar la osmolaridad urinaria a pesar de perder el 3 % del peso corporal.

La elevación de fosfatasa alcalina y del cociente hidroxiprolina/creatinina estuvo en relación con la edad del enfermo y/o el grado de afectación raquítica.

En 4 pacientes la absorción intestinal de calcio estuvo en los límites altos de la normalidad. La determinación de calcitonina plasmática fue indetectable en los 5 enfermos analizados.

La sobrecarga intravenosa de magnesio sirvió para estudiar dos parámetros: el grado de depleción corporal de magnesio y la reserva de la función paratiroidea (tabla III). (Las variaciones observadas en los datos de calcemia y magnesemia con respecto a la tabla II se deben a la realización de la prueba en tiempos diferentes.)

Tras la administración de magnesio en 6 de nuestros enfermos encontramos en todos los casos, menos en uno (efectuado ya bajo tratamiento con magnesio oral), una retención elevada en las primeras 4 horas (normal: < del 60 %) indicando un importante grado de depleción corporal de este catión. Sin embargo, en las 20 horas

siguientes sólo 3 enfermos retuvieron magnesio (normal: < del 20 %).

La parathormona sérica estuvo elevada en uno de nuestros enfermos (caso 7). Tres de los 4 enfermos que presentaban inicialmente una hipocalcemia mostraron cifras de PTH normales, aunque desproporcionalmente bajas para el grado de dicha hipocalcemia. Tras la administración de magnesio i.v. obtuvimos una elevación de la PTH sérica (incluso por encima del límite máximo del rango normal) en 3 de nuestros pacientes; una ligera elevación en un paciente y falta de respuesta en otros dos.

Tras la infusión del extracto paratiroideo (Fig. 2) no observamos respuesta en el cociente urinario fósforo/creatinina, mientras se elevó la eliminación urinaria de AMPc. Esta misma respuesta se obtuvo tras la normalización de la magnesemia.

La biopsia renal demostró en los casos 1, 2 y 3 nefrocalcinosis con nefritis intersticial.

En la tabla IV presentamos un resumen de la literatura con los casos descritos en la actualidad de la asociación nefrocalcinosis con hipomagnesemia a la que se añade nuestra propia casuística. En ella se señalan las características clínicas y bioquímicas más interesantes para la comprensión de este síndrome^{13,15,22-28}.

El resto de los datos revisados (raquitismo, resistencia a la vitamina D, tasa de PTH, calcificaciones ectópicas, etc.), al igual que sucede en nuestros enfermos, muestran variaciones que indican una población heterogénea con diferente expresión bioquímica y clínica.

DISCUSION

El síndrome que describimos aparece en la literatura denominado hipomagnesemia primaria de origen renal^{24,25,29} y nefropatía pierde-magnesio^{23,26,28}, aunque en este concepto se incluyen casos que pueden o no acompañarse de nefrocalcinosis.

Las características fijas del síndrome son la nefrocalcinosis radiológica y la hipomagnesemia con hipermagnesuria e hipercalcemia a la que se unen otros datos clínicos; preferentemente afectación ocular

TABLA I

NEFROCALCINOSIS CON HIPOMAGNESEMIA ESENCIAL. HALLAZGOS CLINICOS

Caso	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	H	V	V	H	V	H	V
Edad	12	26	26	25	40	11	24
Polidipsia	X	X	X	X	X	X	X
Poliuria	—	X	—	X	X	X	—
Infección urinaria	—	X	—	X	X	—	—
Tetania	X	X	—	X	—	—	—
Raquitismo	X	X	—	X	—	—	—
Alteraciones oftalmológicas	M	M	N/M	N/M	N	N/M	—
Hipertensión arterial	—	—	X	X	X	—	X
Trastornos electroencefalográficos	X	X	X	—	—	X	—
Litiasis renal	—	X	—	X	—	—	—

H = Hembra. V = Varón. X = Hallazgo positivo. — = Hallazgo negativo. M = Miopía. N = Nistagmo.

TABLA II

NEFROCALCINOSIS CON HIPOMAGNESEMIA ESENCIAL. HALLAZGOS BIOQUIMICOS

Caso	1	2	3	4	5	6	7	Normal
PLASMA								
Magnesio (mg/dl.)	0,6	0,9	0,8	1,2	1,1	0,9	1,3	(1,702,1)
Calcio (mg/dl.)	6,9	6,4	9,3	7,6	8,4	9,4	9,5	(9,1-10,4)
Fósforo (mg/dl.)	3,9	4,4	3,6	4,9	3,3	4,6	3,1	(2,7-4,4)
Acido úrico (mg/dl.)	7,7	9,9	10,8	11,5	10,8	9,0	8,9	(3,6-7,2)
Creatinina (mg/dl.)	1,2	1,8	1,8	4,2	1,9	1,2	2,7	(0,8-1,2)
Fosfatasa alcalina (UKA)	36,7	23,3	7,2	7,6	9,8	34,3	8,7	(2-10)
Potasio (mEq/l.)	4,0	4,6	3,8	3,6	3,4	4,0	4,2	(3,5-5,3)
CO ₂ (mEq/l.)	16,7	22,0	21,4	21,1	20,0	22,7	23,0	(24-31)
Parathormona *	—	238 +	475 +	800 □	447 +	572 □	354 ●	
Calcitonina (pg/ml.)	—	—	Ind.	Ind.	Ind.	Ind.	Ind.	< 400
Magnesio intraeritroc. (mg/100 ml. células).	—	—	3,98	—	4,5	4,1	4,3	(4,1-5,6)
Absorción intestinal Ca-47 (h ⁻¹)	—	—	0,96	—	0,95	0,82	0,76	(0,3-0,9)
ORINA								
Aclaram. creatinina (ml/min.)	76	43	54	19	61	67	58	(80-120)
Reab. tubular fosfatos (%)	82	74	81	66	74	80	43	(73-90)
IE Mg (mg/100 ml. FG)	0,162	0,135	0,100	0,195	0,174	0,180	0,216	< 0,100
IE Ca (mg/100 ml. FG)	0,145	0,185	0,224	0,229	0,386	0,310	0,599	< 0,175
Hidroxi prolina/creatinina	0,126	0,135	0,019	0,025	0,035	0,152	0,025	< 0,050
pH mínimo espontáneo	5,4	5,4	4,8	6,0	5,4	4,7	5,3	(4,5-6,8)

* Los valores de PTH se expresan en función del anticuerpo C-terminal utilizado:

+ Ch 4M (normal < 165-525 pg. eq. bPTH 1-84/ml.); □ GP 500 MA (normal < 300-825 pg. eq. bPTH 1-84/ml.); ● 13R2 (normal < 150-212 pg. eq. hPTH 1-84/ml.).

(miopía/nistagmo), electroencefalográficas y raquitismo, lo que justifica su definición como síndrome. En la literatura también se han descrito trastornos del manejo tubular del potasio e hidrogeniones. Por ello pensamos poder incluir este cuadro dentro de las enfermedades metabólicas caracterizadas por un trastorno en el transporte de membrana.

Recordamos en su clínica la precoz aparición del síntoma polidipsia/poliuria. Su presentación desde la infancia sugeriría el posible carácter congénito del defecto, lo que unido a la ocasional incidencia familiar^{22,23,27,28}, nunca objetivada en nuestros casos, sugeriría una enfermedad metabólica hereditaria con variable expresión genética. El corto número de casos descritos en la literatura impide sacar conclusiones sobre el tipo de herencia e igualmente el tipaje HLA tampoco ha permitido demostrar que se trata de un grupo homogéneo²⁸.

La asociación a alteraciones oculares, bien miopía o nistagmo horizontal, no parece debida al azar. Conocemos la frecuencia de la patología neuromuscular en la hipomagnesemia³⁰ y se ha descrito nistagmo como signo peculiar de este trastorno³¹. En nuestros casos, el nistagmo fue horizontal frente al vertical, ya conocido. Ello sugeriría un nuevo «síndrome ocularrenal», lo cual obliga a la determinación de magnesio plasmático en los casos de nistagmo de etiología no filiada.

La hipertensión arterial se asoció en gran parte de nuestros enfermos. El papel del eje renina-aldosterona debe ser analizado en vista de la frecuente asociación de este síndrome a la hipopotasemia, lo que sugeriría un estado de hiperaldosteronismo^{32,33}. En nuestros casos la restricción de sodio normalizó la hipertensión arterial, lo cual más bien sugiere tratarse de una patología «volumen-dependiente».

La presencia de raquitismo asociado a la hipomagnesemia tiene de singular su carácter vitamin-D-resistente y magnesio-dependiente; un hecho ya descrito en la literatura^{25,34} que objetiva el importante papel del catión magnesio en el efecto de la vitamina D, posiblemente a nivel periférico.

Las alteraciones electroencefalográficas asociadas a la hipomagnesemia han sido revisadas entre nosotros por MARTÍNEZ³⁶. De aquí se deduce la importancia del diagnóstico precoz de hipomagnesemia en ciertos casos de crisis epiléptica que pueden revertir tras la corrección de dicha magnesemia³⁷.

Interesante es el problema de las calcificaciones ectópicas asociadas a la hipomagnesemia, sobre todo la nefrocalcinosis y la condrocalcinosis, entidades que pueden aparecer asociadas^{9,24,28}. Se atribuyen un efecto directo de la hipomagnesemia sobre la precipitación del fosfato cálcico y existe su contrapartida en la experimentación animal³⁸.

Queremos llamar la atención sobre la normalidad del magnesio intraeritrocitario en presencia de deplección corporal de magnesio, lo que confirma que esta determi-

TABLA III

SOBRECARGA INTRAVENOSA DE MAGNESIO

Caso N.º	Magne- semia (mg/dl.)	Calce- mia (mg/dl.)	Retención de magnesio (%)		Para- thormona (% de va- riación)
			4 horas	20 horas	
2	1,3	9,4	81,0	59,0	No varía
3	1,0	9,7	23,0	0,0	No varía
4	1,3	8,2	90,5	84,0	62,5
5	1,3	9,0	98,5	8,0	73,1
6	1,0	9,4	86,0	2,0	38,0
7	1,3	9,5	91,0	41,0	7,2

nación no es específica para medir dicho parámetro.

El mecanismo fisiopatológico de producción de la hipomagnesemia puede atribuirse a tres factores: una falta en la ingesta oral de magnesio, una disminución de su absorción intestinal o un aumento de su eliminación urinaria. En todos nuestros casos la hipomagnesemia se asoció a una elevación del IEMg lo que liga la patogenia al tercer factor.

Este trastorno parece corresponder a una alteración de la reabsorción distal tubular, a cuyo favor iría la alteración asociada en la reabsorción de calcio como viene dado por el IECa que encontramos aumentado en todos nuestros enfermos. Recientemente se ha demostrado un dintel renal anormal para el magnesio con TmMg normal en algunos de estos enfermos²⁹.

De los casos revisados, solamente en el caso de PAUNIER²⁵ ha podido demostrarse una malabsorción intestinal de magnesio, a la vez que un trastorno tubular renal, hecho que pudimos confirmar con técnicas de balance corporal en uno de nuestros casos¹⁵, lo cual sugeriría se trata de un trastorno en el transporte de membrana, unas veces manifestando a nivel del tubo renal y otros con componente epitelial intestinal asociado. Sólo estudios quinéticos precisos^{39,40} podrían ayudar a definir este trastorno.

La hipocalcemia secundaria a la hipomagnesemia se ha atribuido a un aumento en la eliminación urinaria de calcio, a una disminución de la absorción intestinal de calcio o a una disminución de la movilización de calcio óseo.

Aunque en estos enfermos existe un IECa aumentado, al corregirse la hipomagnesemia persiste la hipercalcemia, a pesar de lo cual se normaliza la calcemia. Otras

situaciones como la hipercalcemia idiopática nunca se acompañan de hipocalcemia. La normalidad en la prueba de absorción intestinal con Ca-47 en nuestros enfermos y la ausencia de patología en el metabolismo de la vitamina D confirmado en otros casos⁴¹ también anula la hipótesis de malabsorción intestinal de calcio.

Una disminución en la movilización del calcio en hueso parece la hipótesis más atractiva para explicar la hipocalcemia en la cual la PTH parece jugar un papel fundamental. Este mecanismo podría implicar un defecto en la liberación de PTH glandular manifestado por los valores bajos o desproporcionadamente bajos de PTH inmuno-reactiva sérica en presencia de hipocalcemia, así como la brusca respuesta de PTH a la sobrecarga i.v. de magnesio, como hemos encontrado en algunos de nuestros pacientes. También se ha descrito una resistencia ósea a la acción de la PTH, así como una disminución del intercambio iónico entre el hueso y el líquido intracelular^{42,43}.

El hecho de que sólo algunos de los pacientes con hipomagnesemia presenten hipocalcemia puede ser explicado por los propios niveles de magnesio, ya que se ha demostrado un «nivel crítico» (magnesio inferior a 0,8 mg/dl.) para explicar el efecto paradójico del magnesio sobre la secreción de PTH. Por debajo de tales valores se inhibe la capacidad de las glándulas para responder ante la hipocalcemia inducida y por encima de tales valores el magnesio tiene un efecto similar a la calcemia sobre los niveles de PTH^{43,44}.

La ausencia de patología en la secreción de calcitonina¹⁷ permite descartar a esta hormona en la patogenia de la hipocalcemia.

Otros hallazgos bioquímicos descritos en este síndrome

TABLA IV

NEFROCALCINOSIS E HIPOMAGNESEMIA PRIMARIA

Autor	Año	Edad comienzo	Raquitismo	Resistencia vitamina D	Plasma Ca	(mg/dl.) Mg	PTH	Otros hallazgos
Paunier et al.	1968	6 sem.	—	X	6	0,4	—	Hipokalemia
Alfrey et al.	1968	5 a.	—	—	9,5	0,9	—	Hipokalemia. ATR.
Vainzel et al.	1970	5 m.	—	X	6,2	0,5	—	Familiar.
Michaelis et al.	1972	6 a.	—	—	9,6	1,1	N	ATR proximal. Fam.
Michaelis et al.	1972	10 a.	X	X	6,0	1,2	A	ATR proximal. Fam.
Runenberg et al.	1975	6 a.	—	X	8,8	0,4	—	Hipokalemia. Condrocalcinosis.
Rapado et al.	1975	12 a.	X	—	6,9	0,6	—	Raquitismo Mg-dependiente.
Rapado et al.	1976	26 a.	X	—	6,4	0,9	N	
Rapado et al.	1976	26 a.	—	—	9,3	0,8	N	Nistagmo.
Manz et al.	1978	10 a.	—	—	10,6	0,6	A	ATR distal.
Manz et al.	1978	9 a.	—	—	10,7	0,7	A	ATR distal.
Rapado et al.	1980	25 a.	X	X	7,6	1,2	N	Nistagmo.
Rapado et al.	1980	40 a.	—	—	8,4	1,1	N	Nistagmo.
Rapado et al.	1980	11 a.	—	—	9,4	0,9	N	Nistagmo.
Rváns et al.	1981	1 a.	—	—	8,1	0,70	N	Miopía. Familiar. Condrocalcinosis.
Evans et al.	1981	29 a.	—	—	8,5	0,70	N	Miopía. Familiar. Esterilidad.
Rapado et al.	1981	24 a.	—	—	9,5	1,3	A	

X = Hallazgo positivo. N = Normal. A = Aumentada. ATR = Acidosis tubular renal. Fam. = Familiar.

me pueden ser secundarios a la propia nefrocalcinosis, tales como el descenso de la función renal global, la isostenuria con incapacidad de concentración urinaria y la hiperuricemia^{25,26,32}.

Para medir el grado de depleción corporal del magnesio en nuestros pacientes utilizamos sobrecarga intravenosa de magnesio²¹. En las primeras 4 horas, 5 de los 6 enfermos estudiados presentaron una retención aumentada, mientras en las 20 horas siguientes, 3 de ellos retenían menos de lo normal. En estos casos parecía confirmarse un trastorno tubular claro, aunque las cifras de magnesemia y magnesuria iniciales, así como el grado de insuficiencia renal, hace difícil la interpretación de tal prueba.

La respuesta del tubo renal a la infusión de extracto paratiroideo exógeno en la hipomagnesemia asociada a nefrocalcinosis es singular con respecto a lo visto en otras hipomagnesemias.

En un primer trabajo¹⁴ encontramos que en los pacientes con nefrocalcinosis el tubo renal respondía a la eliminación del AMPc como en los sujetos normales; sin embargo, no obteníamos respuesta en la excreción de fósforo, medida por el cociente urinario fósforo/Cr. Este efecto es idéntico a lo visto en el pseudohipoparatiroidismo tipo II.

Al mismo tiempo demostramos que tal respuesta era independiente de los valores de magnesemia ya que al normalizar el magnesio plasmático no variaba la misma. Por ello utilizamos como controles pacientes con nefrocalcinosis y cifras de magnesio y calcio normales, observando igual discrepancia entre la eliminación de fósforo y AMPc⁴⁷. Por ello concluimos que este efecto discordante entre la excreción de fosfatos y AMPc depende de la nefrocalcinosis per se y no de los valores plasmáticos del magnesio.

La biopsia renal no ayuda a la definición de este síndrome ya que en los estudios realizados^{22,23,28}, así como en nuestra propia experiencia, no aparece una patología específica aunque se ha visto en el animal de experimentación⁴⁸.

El diagnóstico diferencial inicial debe reatizarse con los procesos en que coincidan nefrocalcinosis con hipomagnesemia. Ello se ha descrito tanto en el síndrome de Bartter como en la acidosis tubular renal distal. Mientras en el primer caso las calcificaciones renales son raras, en el segundo se asocia una acidosis metabólica a la nefropatía, con pérdida asociada de potasio.

Sin embargo, el descenso del bicarbonato plasmático^{45,46} plantea un difícil diagnóstico diferencial, ya que en casos con este síndrome se ha descrito asociadas una acidosis tubular proximal²² o distal^{23,26}.

Dado que la prueba de cloruro amónico en nuestra experiencia ha sido negativa, mientras en la literatura conduce a resultados equívocos²⁸, y que el daño intersticial renal conduce per se a un defecto de nefrona distal con aumento del pH urinario¹ la interpretación de tal acidosis es difícil.

Más difícil sería el diagnóstico diferencial con la acidosis tubular renal distal, aunque en los casos más severos de ésta y aun en presencia de hipermagnesuria constante la hipomagnesemia no es un dato común⁴⁵.

Nuestros enfermos integran una entidad clínica sindrómica con diferencias a lo reseñado en la literatura ante la edad de presentación, falta de afectación del manejo de potasio e hidrogeniones, asociación a hipertensión arterial y alteraciones oculares definidas.

El grado de hipomagnesemia y la gravedad de la nefrocalcinosis debe depender de la penetrancia genética y del tiempo de enfermedad, por lo que una valoración objetiva de ambos parámetros sólo podrán dilucidarse con un estudio longitudinal a largo plazo y un más amplio estudio genético de estos enfermos.

BIBLIOGRAFIA

1. PARFITT, A. M., y KLEEREKOPER, M.: «The divalent ion homeostasis». En *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Ed. por Maxwell, M. H., y Kleeman, C. R. McGraw Hill. New York, pp. 269-398, 1980.
2. NORDIN, B. E. C.: «Plasma calcium and plasma magnesium homeostasis». En: *Calcium, phosphate and magnesium metabolism*. Ed. por Nordin, B. E. C. Churchill-Livingstone. Edimburgo, pp. 186-216, 1976.
3. RAPADO, A., y CASTRILLO, J. M.: «Metabolismo del magnesio y sus complicaciones clínicas». *Medicine* (ed. esp.), 2.ª serie, 25: 1587-1597, 1978.
4. LIVINGSTONE, D. M., y WACKER, W. E. C.: «Magnesium metabolism». En: *Endocrinology*. Vol. VII. Parathyroid gland. Handbook of Physiology. Ed. por Aurbach, G. D. Am. Soc. Physiol. Washington, pp. 215-287, 1976.
5. MENNES, P.; ROSENBAUM, R.; MARTIN, K., y SLATOPOLSKY, E.: «Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal failure». *Ann. Int. Med.*, 88: 206-209, 1978.
6. LOPEZ-MARTINEZ, J.; CASTRILLO, J. M.; RAPADO, A.; PEREZ PICOUTO, F., y CAPARROS, T.: «Hipomagnesemia en el fracaso renal oligoanúrico sometido a nutrición parenteral». *Rev. Clín. Esp.*, 160: 43-46, 1981.
7. PATEL, R., y SAVAGE, A.: «Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamycin therapy». *Nephron*, 23: 50-52, 1979.
8. Editorial: «Calcium, magnesium and diuretics». *Brit. Med. J.*, 1: 170, 1975.
9. RAPADO, A.; CASTRILLO, J. M.; ABAD, J. A., y MORAL G. DEL: «Condrocalcinosis e hipomagnesemia». *Rev. Esp. Reumat.*, 3: 283-291, 1976.
10. MONSERRAT, J. L.; RAPADO, A.; CASTRILLO, J. M.; DIAZ CURIEL, M., y TRABA, M. L.: «La nefrocalcinosis como síndrome clínico. Análisis de 77 casos». *Medicina Clínica*, 73: 305-311, 1979.
11. RUDE, R. K., y SINGER, F. R.: «Magnesium deficiency and excess». *Ann. Rev. Med.*, 32: 245-259, 1981.
12. AGUS, Z. S.; WASSERSTEIN, A., y GOLDFARB, S.: «Disorders of calcium and magnesium homeostasis». *Am. J. Med.*, 72: 473-488, 1982.
13. RAPADO, A.; CASTRILLO, J. M.; ARROYO; TRABA, M. L., y CALLE, H.: «Magnesium-deficient rickets. A clinical study». En: *Vitamin D and problems related to uremic bone disease*. Ed. por Norman, A. W.; Schaefer, K., et al. W. de Gruyter. Berlin, 453-460, 1975.
14. DIAZ-CURIEL, M.; CASTRILLO, J. M.; RAPADO, A.; ESBRIT, P., y SERRANO, M.: «The effect of parathyroid extract infusion in hypomagnesemia». En: *Homeostasis of phosphate and other minerals*. Ed. por Massry, S. G.; Ritz, E., y Rapado, A.: Plenum Press. New York, 273-281, 1978.
15. RAPADO, A., y CASTRILLO, J. M.: «Nephrocalcinosis and hypomagnesemia». En: *Magnesium in health and disease*. Ed. por Cantin, M., y Seeling, M. S. SP Med. Scint. Books. New York, pp. 481-493, 1980.
16. RAPADO, A.; TRABA, M. L.; CASTRILLO, J. M.; MANCHA, A., y CIFUENTES, L.: «El laboratorio en el estudio de la litiasis renal». En: *Problemas actuales de urología*. Ed. por Cifuentes, L., Alférez, C. Salvat, Ed. Barcelona, pp. 215-222, 1977.
17. ESBRIT, P.: *Parathormona y calcitonina. Aspectos bioquímicos y fisiopatológicos*. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma. Madrid, p. 77, 1980.
18. SAÑUDO, C.; TRABA, M. L., y RAPADO, A.: «Determinación de magnesio eritrocitario». *Diagn. Biol.*, 26: 413-417, 1977.
19. RAPADO, A.; SANCHEZ-MARTIN, J. A.; VILLARINO, J. A.; TRABA, M. L., y CASTRO-MENDOZA, H.: «La prueba de absorción intesti-

- nal con Ca-47 en el diagnóstico y tratamiento de diversas osteopatías y en la urolitiasis». *Rev. Clín. Esp.*, 118: 409-414, 1970.
20. ALLER, J. L.; RUIZ, M. P., y CASTRILLO, J. M.: «Diagnóstico y terapéutica del hipoparatiroidismo». *Bol. Fund. Jiménez Díaz*, 7: 321-324, 1975.
 21. THOREN, L.: «Magnesium deficiency in gastrointestinal fluid loss». *Acta Chirur. Scand. Supp.*, 306: 14, 1963.
 22. MICHAELIS, M. F.; DRASH, A. L.; LINARELLI, L. G.; RUBERTIS, F. R., y DAVIS, B. B.: «Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis». *Metabolism*, 21: 905-920, 1972.
 23. MANZ, F.; SCHARER, K.; JANKA, D., y LOMBECK, J.: «Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis in sibilings». *Europ. J. Pediat.*, 28: 67-79, 1978.
 24. RUNENBERG, L.; COLLAM, Y.; JOKINEN, E.; LAHDEVIRTA, J., y ARO, A.: «Hypomagnesemia due to renal disease of unknown origin». *Am. J. Med.*, 59: 873-881, 1975.
 25. PAUNIER, L.; RADDE, I. C.; KOOH, S. W.; CONEN, P. E., y FRASER, D.: «Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant». *Pediatrics*, 41: 385-402, 1968.
 26. ALFREY, A., y JENKINS, D.: «Magnesium-losing nephropathy associated with hypomagnesemic tetany and nephrocalcinosis». *Clin. Research*, 17: 128, 1969.
 27. VAINZEL, M.; VANDELVEDE, G.; SMULDERS, J.; VOSTERS, M.; HUBAIN, P., y LOEB, H.: «Tetany due to hypomagnesemia with secondary hypocalcemia». *Arch. Dis. Child.*, 45: 254-258, 1970.
 28. EVANS, R. A.; CARTER, J. N.; GEORGE, C. R. P.; WALLS, R., y NEWLAND, R. C.: «The congenital magnesium-losing kidney». *Quart. J. Med.*, 197: 39-52, 1981.
 29. RUDE, R. K.; COHAM, B. W., y SINGER, F. R.: «Primary hypomagnesemia of renal origin: abnormal renal Mg threshold and normal TmMg». *Mineral Electrol. Metab.*, 6: 261, 1981.
 30. DURLACH, J.: «Neurological manifestation of magnesium imbalance». En: *Handbook clinical neurology*. Tomo 28. Metabolic and deficiency diseases of the nervous system. Parte II. Ed. por Vinkan, P. J. y Bruyn, G. W. North Holland Pub. Comp. Amsterdam, pp. 545-579, 1976.
 31. HAMED, I. A., y LINDEMAN, R. D.: «Dysphagia and vertical nystagmus in magnesium deficiency». *Ann. Int. Med.*, 89: 222-223, 1978.
 32. WHANG, R., y AIKAWA, J. K.: «Magnesium deficiency and refractoriness to potassium depletion». *J. Chron. Dis.*, 30: 65-68, 1977.
 33. GINN, H. E.; CODE, R.; MCCALLUM, T., y FRERLEY, M.: «Aldosterone secretion in magnesium deficient rats». *Endocrinology*, 80: 969-971, 1967.
 34. MEDALLE, J.; WATERHOUSE, H., y HAHN, J.: «Vitamin D resistance in magnesium deficiency». *Am. J. Clin. Nutr.*, 29: 854-858, 1976.
 35. REDDY, V., y SIKAKUMAR, B.: «Magnesium-dependent vitamin-D resistant rickets». *Lancet*, 2: 963-965, 1974.
 36. MARTINEZ-ALVAREZ, R.: *Las alteraciones electroencefalográficas de la hipomagnesemia*. Tesina de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid, p. 48, 1978.
 37. JOOSTE, P. L.; WOLFSWINKEL, J. M.; SCHOEMAN, J. J., y STRYDOM, N. B.: «Epileptic-type convulsions and magnesium deficiency». *Aviat. Space Environ. Med.*, 50: 734-737, 1979.
 38. SHAH, B. G.; BEHONJE, B., y NERR, E. A.: «Reduction of nephrocalcinosis in female rats by additional magnesium and by fluoride». *Nut. Reports Int.*, 22: 957-960, 1980.
 39. DANIELSON, B. G.; JOHANSSON, G.; JUNG, B.; LJUNGHALLS; LUNDQUIST, H., y MALMBORG, P.: «Gastrointestinal magnesium absorption». *Mineral Electrol. Metab.*, 2: 116, 1979.
 40. LOMBECK, J.; RITZL, F.; SCHNIPPERING, H. G.; MICHALL, H.; BREMER, H. J.; FEINENDEGE, L. E., y KOSENOW, W.: «Primary hypomagnesemia. Absorption studies». *Z. Kinderheilk.*, 118: 249-258, 1975.
 41. JACOB, A. I.; PENNELL, J. P.; LAMBERT, P. W., y GAVELLAS, G.: «Vitamin D metabolites and parathyroid hormone in hypomagnesemic hypocalcemia». *Mineral Electrol. Metab.*, 6: 316-322, 1981.
 42. SLATOPOLSKY, E.; ROSENBAUM, R.; MENNES, P., y KLAHR, S.: «The hypocalcemia of magnesium depletion». En: *Homeostasis of phosphate and other minerals*. Ed. por Massry, S. G.; Ritz, E., y Rapado, A. Plenum Press. New York, pp. 263-268, 1978.
 43. RUDE, R. K.; OLDHAM, S. B.; SHARP, C. F., y SINGER, F. R.: «Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency». *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 47: 800-812, 1978.
 44. TAKATSUKI, K.; HANLEY, D. A., y SHERWOOD, L. M.: «Effects of magnesium ion on parathyroid hormone secretion in vitro». *Calcif. Tissue Int.*, 32: 201-206, 1980.
 45. MCSHERRY, E.: Renal tubular acidosis in childhood. *Kidney Int.*, 20: 799, 815, 1981.
 46. PASSER, J.: «Incomplete distal renal tubular acidosis in hypomagnesemia-dependent hypocalcemia». *Arch. Int. Med.*, 136: 462-466, 1976.
 47. RAPADO, A.; TRABA, M. L.; CASTRILLO, J. M., y DIAZ CURIEL, M.: «Parathyroid extract infusion in nephrocalcinosis». *Mineral Electrol. Metab.*, 2: 262-263, 1979.
 48. OLIVER, J.; MACDOWELL, M.; WHANG, R., y WELT, L. G.: «The renal lesions of electrolyte imbalance. IV. The intranephronic calculosis of experimental magnesium depletion». *J. Exp. Med.*, 124: 263-278, 1966.