



FORMACIÓN CONTINUADA

Magnesio en la enfermedad renal crónica

H. Tapia, C. Mora y J. F. Navarro

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

INTRODUCCIÓN

El magnesio (Mg) es el cuarto catión más abundante del organismo. El contenido corporal de Mg de un adulto medio es de aproximadamente 25 g (unos 2.000 mEq)^{1,2}, localizándose la gran mayoría en el compartimiento intracelular (99%), mientras que sólo el 1% se encuentra en el líquido extracelular³.

El Mg intracelular se localiza principalmente en el hueso (60-65%), donde se han descrito dos compartimentos: cortical y trabecular. El Mg localizado en el hueso es potencialmente movilizable e intercambiable con el Mg sérico, representando una reserva moderadamente accesible de este ión. Aproximadamente un 25-30% del Mg intracelular está localizado en el músculo esquelético, y un 10-15% en otros tejidos blandos^{4,5}. En el interior de las células, la mayoría del Mg está unido a diversos quelantes, tales como citrato, proteínas, ADP y ATP, y ácidos nucleicos. Solamente un 5-10% se encuentra en forma libre, el cual es esencial para la regulación del contenido de Mg intracelular y para los procesos metabólicos y de intercambio iónico⁶.

La concentración normal de Mg en el plasma oscila entre 1,5 y 2,4 mg/dl. Aproximadamente un 5-10% se encuentra formando sales (bicarbonato, citrato, fosfato, sulfato), un 30% está unido a proteínas y 60% está presente como iones libres, la forma biológicamente activa^{7,8}.

El Mg juega un importante papel como elemento estructural y regulador de diversas funciones. Así, actúa como cofactor de diferentes sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo energético, en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, en el mantenimiento del potencial eléctrico del tejido nervioso, muscular y de las membranas celulares, y en la función mitocondrial.

HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO

El balance corporal de Mg, como el de otros iones, es función de la ingesta y excreción (fig. 1). La ingesta diaria promedio es de aproximadamente 20 a 30 mEq (240-365 mg), siendo necesaria para mantener un balance óptimo una ingesta diaria de 0,5-0,7 mEq/kg de peso.

El Mg se encuentra ampliamente distribuido en plantas y alimentos de origen animal. Muchos vegetales verdes, legumbres, guisantes, habas y nueces, así como algunos crustáceos, especias y la harina de soja son ricos en Mg, con un contenido en Mg usualmente superior a 500 mg/kg de peso fresco. Aunque muchos granos de cereales no refinados son fuentes razonables de este ión, las harinas altamente refinadas, los tubérculos, las frutas y los hongos, así como la mayoría de los aceites y grasas, aportan poco al Mg de la dieta (< 100 mg/kg de peso fresco). La harina de maíz, la mandioca y la harina de corteza de arroz tienen un contenido de Mg sumamente bajo.

La absorción de Mg es insignificante a nivel del estómago, siendo el principal lugar de absorción digestiva el intestino delgado, particularmente en las porciones proximales, aunque también ocurre en íleon y colon^{9,10}. La absorción puede producirse por diferentes mecanismos, incluyendo transporte activo, difusión facilitada y un proceso pasivo por el gradiente electroquímico¹¹. En condiciones normales, un 30-50% del Mg ingerido es absorbido a nivel gastrointestinal¹², pero este proceso puede adaptarse a la ingesta, siendo la cantidad de Mg ingerida el factor más importante en la regulación de su absorción digestiva. Así, ante situaciones de reducción en el contenido de Mg de la dieta, hasta un 80% puede ser absorbido en el tracto digestivo⁹, mientras que su absorción puede reducirse hasta sólo un 25% cuando la ingesta de este ión es elevada¹³.

Son escasas las investigaciones que han analizado la absorción intestinal de Mg en situaciones de insuficiencia renal crónica (IRC), presentando además resultados controvertidos. Los estudios iniciales indicaron que no existían diferencias significativas en la absorción neta de Mg entre individuos con función

Correspondencia: Dr. Juan Navarro González
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Ctra. del Rosario, 145
38010 Santa Cruz de Tenerife (España)
E-mail: jnavgon@gobiernodecanarias.org

renal normal y los pacientes con IRC^{14,15}. Sin embargo, Randall¹⁶ observó una absorción ligeramente reducida de Mg en la enfermedad renal crónica, mientras que otros autores encontraron tasas de absorción neta de este ión que oscilaban entre un 17 y un 38%^{17,18}. Los estudios de balance estrictamente controlados han demostrado que la absorción neta de Mg en pacientes con IRC es significativamente menor que la absorción en personas con función renal normal¹², resultados que han sido confirmados posteriormente usando técnicas con radioisótopos¹⁹.

Los factores que determinan la absorción intestinal reducida de Mg en el seno de la IRC no son completamente conocidos. Sin embargo, se sabe que la absorción de Mg en el yeyuno depende, al menos en parte, de la vitamina D, y se ha demostrado que la administración de 1-25-dihidroxitamina-D₃ a pacientes con IRC resultó en un incremento en la absorción intestinal de este catión²⁰. Además, el trasplante renal funcional es capaz de restaurar la absorción normal de Mg en estos pacientes¹⁶. Por tanto, parece que la síntesis deficiente del metabolito activo de la vitamina D en la IRC puede participar de forma significativa en la mala absorción de Mg en la IRC.

Otro aspecto de interés respecto a la absorción de Mg en el contexto de la enfermedad renal es su relación con la ingestión de proteínas, dado que la restricción de la ingesta proteica es ampliamente recomendada en pacientes con IRC. Estudios iniciales por McCance y cols.²¹ demostraron que las dietas con un contenido proteico entre 0,7-0,9 g/kg de peso corporal se asociaban con una absorción de Mg de aproximadamente un 32%, mientras que la absorción de este ión fue superior con dietas sin restricción proteica. Estos resultados iniciales han sido confirmados por estudios posteriores, indicando que restricciones en la ingestión de proteínas se acompañan de una reducción en la absorción intestinal de Mg. Sin embargo, es necesario puntualizar que estos estudios fueron realizados en sujetos con función renal normal, no existiendo datos disponibles acerca de la relación entre la ingestión proteica y la absorción intestinal de Mg en pacientes con IRC.

El riñón desempeña un papel crítico en la homeostasis del Mg y en el mantenimiento de una normal concentración de este ión en el líquido extracelular. Aproximadamente el 70-80% de Mg del plasma es ultrafiltrable, y así, casi 2 g de Mg son filtrados diariamente a nivel renal. Bajo circunstancias normales, el 95% de la carga filtrada de Mg es reabsorbida y solamente el 5% (unos 100 mg/día) son excretados en la orina^{1,22}. El transporte de Mg es diferente al de la mayoría de los otros iones en cuanto a que el túbulo proximal no es el lugar principal de reabsorción; solamente un 15-25% del Mg filtrado es reabsorbido en este

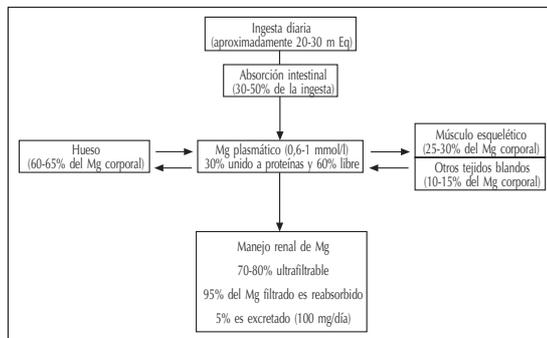


Fig. 1.—Representación esquemática de la homeostasis del magnesio (Mg).

segmento tubular. Los estudios de micropunción han demostrado que la mayor parte de la reabsorción renal de Mg (60-70%) ocurre en la rama ascendente del asa de Henle, mientras que los túbulos distales y colectores participan de forma limitada en el manejo de Mg^{23,24}.

La concentración de Mg en el plasma es un factor determinante en el manejo renal de este ión. En situaciones de hipermagnesemia el riñón puede excretar hasta el 70% de la carga filtrada, mientras que en casos de deficiencia de Mg la excreción urinaria puede ser inferior a un 0,5% de la carga filtrada²⁵. Otro parámetro que influye en el manejo renal de Mg es el equilibrio ácido-base²⁶. Así, diversos estudios han mostrado que modificaciones que resultan en un incremento del pH urinario y una reducción de la acidez titulable se asocian a una disminución en la excreción renal de Mg, incluso a pesar de marcados incrementos en la ingestión de este ión²⁷.

En la IRC, aunque la excreción urinaria de Mg puede ser normal o incluso estar aumentada en algunos pacientes con filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min, es usualmente baja en la insuficiencia renal avanzada²⁸. Así, a medida que la función renal se deteriora, la fracción de Mg filtrado que se excreta se incrementa como resultado de reabsorción tubular reducida, la cual se vuelve más marcada cuando el FG es inferior a 10 ml/min. Sin embargo, este aumento compensatorio de la excreción fraccional de Mg es insuficiente, y por tanto la concentración sérica de Mg tiende a incrementarse.

Otro aspecto de interés es que el incremento de calcio en la dieta, particularmente si está asociado con una alta ingestión de sodio, contribuye al aumento de la excreción urinaria de Mg, favoreciendo así un balance negativo de este ión^{26,29}. Se ha observado una estrecha relación entre la excreción urinaria de sodio, calcio y Mg en pacientes con IRC avanzada³⁰. Así, estudios en pacientes con poliquistosis renal pu-

sieron de manifiesto que con un FG superior a 20 ml/min no se evidenciaba relación alguna entre el sodio y la excreción de Mg o de fosfato, mientras que cuando el FG era inferior a 20 ml/min, la excreción de calcio, Mg y fosfato estaba significativamente relacionada con la excreción de sodio. Estos hallazgos sugerían que la alteración de la reabsorción tubular de estos electrolitos es el resultado de un mecanismo común³¹.

MAGNESIO SÉRICO Y MAGNESIO TISULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Debido a que la capacidad renal para la eliminación de Mg esta reducida, en la IRC la absorción intestinal de este ión siempre excederá su excreción renal. Esto determina que el contenido de Mg de la dieta sea un factor determinante de los niveles séricos y del contenido corporal de este ión, dado que no existen rutas alternativas para la excreción de Mg en los pacientes con IRC.

Hasta situaciones de reducción severa del FG (< 30 ml/min, enfermedad renal crónica estadio 4), los niveles séricos de Mg son usualmente normales^{32,33}. Con niveles de función renal por debajo de este límite, la concentración sérica de Mg puede estar elevada, con un mayor incremento del Mg total que del Mg iónico. El paciente típico con enfermedad renal estadio 5 presenta una hipermagnesemia leve, con una concentración de Mg plasmático entre 1-1,5 mmol/l. Sin embargo, es importante reseñar que, aunque infrecuente, la hipermagnesemia severa y sintomática, e incluso fatal, puede desarrollarse en estos pacientes, especialmente en relación con la administración de antiácidos o laxantes que contengan Mg, aún en la dosis terapéuticas usuales^{34,35}. Otras situaciones que han sido asociadas al desarrollo de hipermagnesemia son la administración de diuréticos tiazídicos (un efecto atribuido a los mecanismos extrarrenales, tales como la potenciación de la acción de PTH en el hueso)³⁶ y el tratamiento con 1-alfahidroxivitamina D₃³⁷.

En cuanto a los pacientes en diálisis, la hipermagnesemia no es infrecuente. Saha y cols.³⁸ encontraron que tanto el Mg sérico total como la fracción iónica fueron significativamente mayores en los pacientes en hemodiálisis respecto a los sujetos controles. En pacientes de nuestra unidad diálisis con una concentración estándar de Mg en el líquido de diálisis (0,75 mmol/l), la concentración sérica promedio de Mg fue de 1,15 mmol/l, presentando hipermagnesemia el 68% de los sujetos³⁹. En los pacientes en hemodiálisis la concentración sérica de Mg es dependiente del nivel de este ión en el líquido de diálisis, dado que el

Mg atraviesa la membrana de diálisis en función del gradiente de concentración entre la sangre y el líquido dializate. Diversos autores han mostrado que una reducción del Mg en la solución de diálisis produce una disminución en la concentración sérica de este ión, hecho observable tempranamente, desde el primer mes⁴⁰⁻⁴². En contraste, el aumento del contenido de Mg del líquido de diálisis provoca un aumento en su concentración sérica⁴³, todo lo cual demuestra que el nivel de Mg en la solución de diálisis juega un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis del Mg en los pacientes en hemodiálisis⁴⁴.

Respecto a los pacientes en diálisis peritoneal (DP), también es frecuente observar niveles elevados de Mg sérico⁴⁵, que dependen así mismo de la concentración de este ión en el líquido de diálisis. Ahsan Ejaz y cols.⁴⁶ estudiaron la evolución de la concentración de Mg sérico en 33 pacientes en DP dializados con una solución baja de Mg (0,5 mmol/l). Todos los sujetos tenían basalmente niveles séricos de Mg en el rango normal o elevado (0,65 a 1,15 mmol/l). Sin embargo, después de la diálisis con un líquido bajo de Mg 64% de ellos desarrollaron hipomagnesemia. Similares hallazgos han sido publicados por otros autores. Hutchinson y cols.⁴⁷ encontraron que la concentración sérica de Mg en 12 pacientes en DP con un líquido estándar (contenido de Mg 0,75 mmol/l) fue de 1,24 mmol/l. Sin embargo, un mes después del cambio a una formulación de Mg reducida (0,25 mmol/l), el nivel promedio de Mg sérico disminuyó a 0,89 mmol/l. Estos datos confirman los resultados de estudios iniciales en pacientes en DP continua ambulatoria que mostraban que la hipermagnesemia leve era un hallazgo frecuente cuando la concentración de Mg en el dializante fue de 0,75 mmol/l⁴⁸.

Diversos estudios han analizado el contenido tisular de Mg en pacientes urémicos, pero los resultados han sido controvertidos. La concentración de Mg en diferentes tejidos, tales como el músculo esquelético, ha sido mostrada como baja, normal o elevada³³. Por otro lado, la medición del contenido de Mg en linfocitos circulantes de pacientes en hemodiálisis ha sido normal, a pesar de concentraciones aumentadas de Mg sérico⁴⁹. Sin embargo, es un hallazgo universal en los diferentes estudios que el contenido de Mg en el hueso está incrementado, con un aumento promedio del 66%⁵⁰, siendo el exceso de Mg distribuido en ambos compartimentos, intercambiable y no intercambiable^{4,33}.

CONSECUENCIAS DE LA HIPERMAGNESEMIA: IMPLICACIONES PARA LOS PACIENTES RENALES

La hipermagnesemia leve (Mg plasmático menor a 1,5 mmol/l) es usualmente asintomática. Cuando el

Tabla I. Consecuencias de la hipermagnesemia y potenciales efectos en la insuficiencia renal crónica

<i>Hipermagnesemia Leve</i> (magnesio plasmático entre 2-3 mmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia. • Letargia. • Hiporreflexia.
<i>Hipermagnesemia Moderada</i> (magnesio plasmático entre 3-5 mmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia. • Arreflexia. • Hipocalcemia. • Hipotensión. • Bradicardia. • Cambios electrocardiográficos (prolongación P-R e intervalo Q-T, aumento en la duración QRS).
<i>Hipermagnesemia Severa</i> (magnesio plasmático > 5 mmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis muscular. • Tetraplejía. • Apnea. • Bloqueo cardíaco completo. • Paro cardíaco.
<i>Potencial efecto en la insuficiencia renal crónica</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Retardo en la calcificación vascular. • Reducción en la velocidad de conducción nerviosa. • Prurito. • Defecto en la mineralización ósea. • Contribución a la forma osteomalácica de la osteodistrofia renal. • Dolores óseos. • Alteración de la función de la glándula paratiroidea. • Factor patogénico para la enfermedad ósea adinámica.

Mg plasmático está entre 2 y 3 mmol/l se puede observar somnolencia, letargia y reducción de los reflejos tendinosos profundos. La complicación más consistente de la hipermagnesemia es la toxicidad neuromuscular, que es debida a la reducción en la transmisión del impulso a través de la unión neuromuscular, siendo la hiporreflexia tendinosa la manifestación clínica inicial⁵¹. La hipermagnesemia con niveles séricos de Mg entre 3-5 mmol/l puede resultar además en hipocalcemia, prolongación del intervalo P-R e incremento de la duración del complejo QRS y del intervalo Q-T⁵². Finalmente, la hipermagnesemia severa (concentración de Mg plasmático iguales o superiores a 5 mmol/l) está asociada con parálisis muscular, conduciendo potencialmente a la tetraplejía flácida y parada respiratoria, bloqueo cardíaco completo y paro cardíaco.

En pacientes con IRC, la hipermagnesemia ha sido implicada tanto en efectos deletéreos como beneficios⁴⁴ (tabla I). Los beneficios propuestos derivan de la supresión de la hormona paratiroidea (PTH)⁵³ y del retraso en el desarrollo de calcificaciones vasculares⁵⁴. En contraste, los efectos negativos se han relacionado con la afectación de la velocidad de con-

ducción nerviosa⁵⁵ y del incremento del prurito⁵⁶. Los estudios iniciales mostraron que la diálisis con un líquido con bajo nivel de Mg tenía efectos beneficiosos sobre el prurito urémico⁵⁷, aunque posteriores estudios prospectivos, controlados y doble ciego no mostraron mejoría del prurito en pacientes dializados con una solución de diálisis libre de Mg⁵⁸. Sin embargo, las consecuencias más significativas de los niveles elevados de Mg en pacientes renales se han relacionado con el metabolismo óseo.

MAGNESIO, ENFERMEDAD ÓSEA Y HORMONA PARATIROIDEA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La IRC progresiva esta acompañada casi universalmente por anomalías en la estructura ósea. Basada en las características histológicas, la enfermedad ósea en pacientes con insuficiencia renal puede dividirse en 2 grandes grupos: 1) las alteraciones caracterizadas por un recambio óseo normal o incrementado, tales como la osteítis fibrosa, patología ósea mixta y otras formas de enfermedad ósea hiperparatiroidea, y 2) las formas caracterizadas por las bajas tasas de remodelado óseo, tales como la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica^{59, 60}.

Ultraestructuralmente, los iones de Mg no están incorporados directamente en la estructura mineral del hueso, sino que se concentran en un complejo iónico superficial que rodea los cristales de hidroxiapatita^{44, 61}, siendo sus propiedades fisicoquímicas las que determinan su liberación desde el hueso y su biodisponibilidad cuando la absorción está restringida⁶¹. La concentración de Mg en el nivel fisiológico, con un cociente Mg/Ca entre 0,004-0,04, no interfiere en el normal proceso de cristalización del fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita⁶².

Desde la década de los 70, diversos estudios han observado de forma consistente un alto contenido de Mg en el tejido óseo de pacientes con enfermedad renal^{4, 33, 50}. En 1986, Brautbar y Gruber presentaron la hipótesis de que el elevado contenido óseo de Mg derivaba del aumento en la concentración sérica de este ión, y que este incremento del contenido de Mg del hueso participa de forma directa en los defectos de mineralización y en la patogénesis de algunas formas de osteodistrofia renal^{61, 63, 64}. Estudios *in vitro* han demostrado que el exceso de Mg óseo puede inhibir la formación de cristales de hidroxiapatita por dos mecanismos: 1) por interferencia con el calcio, al producir una reducción en la concentración de calcio en el medio reduciendo la solubilidad del fosfato de calcio amorfo^{61, 62, 65, 66}, y 2) por la combinación del Mg con pirofosfatos, lo que resulta en una sal in-

soluble resistente a la hidrólisis por pirofosfatasa^{44,67}. Además, datos derivados de estudios de pacientes en diálisis tras la reducción de la concentración de Mg en el líquido de diálisis apoyan los efectos nocivos del contenido incrementado de este ión en el hueso. Así, Brunner y Thiel⁶³ observaron la resolución de los síntomas clínicos, tales como el dolor óseo, además de la curación de las fracturas osteomalácicas, en pacientes dializados después de la reducción del nivel de Mg de la solución de diálisis. Además, Gonella y cols.⁶⁴ observaron una mejoría significativa de la histología ósea tras la normalización del Mg sérico después de un año de hemodiálisis con un líquido de diálisis con baja concentración de Mg.

Además de estos efectos directos del incremento de Mg en la histología ósea, otro aspecto de interés es la influencia de la hipermagnesemia en la función de la glándula paratiroidea. Es bien conocido que la producción de PTH es estimulada por la hipocalcemia y disminuida por la hipercalcemia, con una correlación inversa entre el nivel de calcio sérico y las concentraciones de PTH en pacientes con IRC. Sin embargo, los datos acerca de la relación entre Mg y PTH han sido contradictorios. Estudios en modelos animales⁵³ y pacientes no urémicos^{68,69} han mostrado evidencias de la supresión de la función paratiroidea por la hipermagnesemia. Sin embargo, la hipomagnesemia severa ha sido asociada con hipocalcemia severa en pacientes con IRC, lo cual ha sido comúnmente atribuido a una alteración en la liberación de PTH y/o una resistencia periférica a su acción⁷⁰⁻⁷². En esta situación, la administración de Mg estuvo asociada en muchos casos a un incremento en los niveles de PTH, a pesar de un aumento concomitante en el calcio sérico^{70,72}.

Kenny y cols.⁷³ sugirieron que un contenido bajo de Mg en la solución de diálisis podría tener un efecto supresor sobre la función de la glándula paratiroidea. Sin embargo, trabajos posteriores fallaron en confirmar esta hipótesis, y diversos estudios mostraron resultados exitosos con el uso de sales de Mg para controlar la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo en estos pacientes⁷⁴⁻⁷⁷, apoyando la hipótesis que la hipermagnesemia puede tener un efecto supresor sobre la secreción de PTH en pacientes en diálisis^{78,79}. O'Donovan y cols.⁷⁴ compararon la evolución de pacientes tratados con carbonato de Mg respecto a un grupo control en tratamiento con hidróxido de aluminio. Después de 2 años de seguimiento, los autores observaron una reducción significativa en la concentración promedio de PTH sérica en pacientes que recibían sales de Mg, pero no en los controles. Morinière y cols.⁷⁵ evaluaron los efectos de la administración de hidróxido de Mg en asociación con moderadas dosis de carbonato de calcio, encontrando una reducción progresiva de los niveles de PTH de forma concomitante a un incremento paulati-

no de la concentración plasmática de Mg. Delmez y cols.⁷⁶ observaron que la administración de carbonato de Mg permitió una reducción en la dosis de carbonato cálcico sin observar ningún incremento en el nivel sérico de PTH. Además, estos hallazgos son concordantes con la variación de la concentración de PTH después de las modificaciones del contenido de Mg del líquido de diálisis. Parsons y cols.⁸⁰ y Nilsson y cols.⁸¹ mostraron un incremento, aunque no significativo, de la PTH sérica tras la corrección de la hipermagnesemia en pacientes dializados con una solución de diálisis con bajo contenido en Mg. En contraste, MacGonicle y cols.⁸² observaron que en pacientes hipermagnésicos un aumento adicional del Mg sérico causaba un descenso subsiguiente en los niveles de PTH.

Nosotros hemos analizado la concentración sérica de Mg en pacientes dializados clasificados de acuerdo a su nivel de PTH^{39,45,83}, y hemos observado que los pacientes con una concentración de PTH inadecuadamente baja (< 120 pg/ml) tenían una concentración de Mg sérico significativamente mayor que los pacientes con niveles adecuados (120-250 pg/ml) o altos de PTH (> 250 pg/ml). Además, encontramos una relación inversa entre las concentraciones séricas de PTH y de Mg. Hallazgos similares han sido reportados por Saha y cols.⁸⁴, quienes también encontraron una correlación inversa los niveles séricos de PTH intacta y Mg. Finalmente, esta relación entre Mg y PTH es independiente de otros conocidos factores que pueden afectar la síntesis y/o secreción de PTH. Así, la concentración sérica de Mg es un determinante significativo de los niveles de PTH, independientemente del calcio y fósforo^{39,45}.

En resumen, la concentración sérica de Mg se encuentra frecuentemente elevada en la IRC. En estos pacientes, la hipermagnesemia es usualmente leve, sin síntomas clínicos agudos relevantes, aunque incrementos adicionales del nivel de Mg plasmático puede tener consecuencias importantes. Las repercusiones más relevantes del incremento de Mg corporal en pacientes con ERC se manifiestan principalmente sobre el metabolismo óseo. Los elevados niveles de Mg pueden tener efectos directos en la histología ósea, jugando un papel patogénico en algunas formas de osteodistrofia renal. Por otro lado, diversas evidencias indican la supresión de la actividad de la glándula paratiroidea por la hipermagnesemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slatopolsky E, Klahr F: Disorders of calcium, magnesium and phosphorus metabolism. En: Shrier RW, Gottschalk CW, editors. Diseases of the Kidney. Boston: Little Brown & Co.: 2902-20, 1988.

2. Sutton R, Dakhaee K: Magnesium balance and metabolism. En: Jacobson HR, Stirker GE, Klahr S, editors. *The Principles and Practice of Nephrology*. Philadelphia: B. C. Decker Inc: 136-9, 1991.
3. Lowenthal DT: Clinical pharmacology of magnesium chloride. En: Giles TD and Seelig MS, editors. *The Role of Magnesium Chloride Therapy in Clinical Practice*. Clifton: Oxford Health Care Inc: 9-10, 1988.
4. Alfrey AC, Miller NL: Bone magnesium pools in uremia. *J Clin Invest* 52: 3019-23, 1973.
5. Webster PO: Magnesium. *Am J Clin Nutr* 45: 1305-12, 1987.
6. Gunther T: Mechanisms of regulation of Mg²⁺ efflux and Mg²⁺ influx. *Miner Electrolyte Metab* 19: 259-65, 1993.
7. Speich M, Bousquet B, Nicolas G: Reference values for ionized, complexed, and protein-bound plasma magnesium in men and women. *Clin Chem* 27: 246-8, 1981.
8. Elin RJ: Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Month* 34: 165-218, 1988.
9. Graham LA, Caesar JJ, Burgen ASV: Gastrointestinal absorption and excretion of Mg²⁸ in man. *Metabolism* 9: 646-59, 1960.
10. Brannan PG, Bergne-Marini P, Pak CYC, Hull AR, Fodtran JS: Magnesium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest* 57: 1412-18, 1996.
11. Kayne LH, Lee DBN: Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab* 19: 210-7, 1993.
12. Spencer H, Lesniak M, Gatzka CA, Osis D, Lender M: Magnesium absorption and metabolism in patients with chronic renal failure and in patients with normal renal function. *Gastroenterology* 79: 26-34, 1980.
13. Alfrey AC, Miller NL, Trow R: Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J Clin Invest* 54: 1074-81, 1974.
14. Clarkson EM, McDonald SJ, DeWardener HE, Warren R: Magnesium metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci* 28: 107-15, 1965.
15. Kopple JD, Coburn JW: Metabolic studies of low protein diets in uremia. II. Calcium, phosphorus, and magnesium. *Medicine* 52: 597-607, 1973.
16. Randall RE Jr: Magnesium metabolism in chronic renal disease. *Ann NY Acad Sci* 162: 831-46, 1969.
17. Mountokalakis TD, Virvidakis CE, Singhellakis PN, Alevizaki CC, Ikkos DC: Magnesium absorption in CRF. *Gastroenterology* 80: 632-5, 1981.
18. Spencer H, Osis D: Studies of magnesium metabolism in man. *Magnesium* 7: 271-80, 1988.
19. Mountokalakis TD, Virvidakis CE, Singhellakis PN, Alevizaki GG, Ikkos DG: Relationship between degree of renal failure and impairment of intestinal magnesium absorption. En: Cantin M, Seelig MS, editors. *Magnesium in health and disease*. New York and London: SP Medical and Scientific Books: 453: 8, 1980.
20. Schmulen AC, Lerman M, Pak CYC, Zerwekh J, Morawaski S, Fodtran JS y cols.: Effect of 1,25-(OH)₂D₃ on jejunal absorption of magnesium in patients with chronic renal failure. *Am J Physiol* 238: G349-G52, 1980.
21. McCance RA, Widdowson EM, Lehmann H: The effect of protein intake on the absorption of calcium and magnesium. *Biochem J* 36: 686-91, 1942.
22. Quamme GA, Dirks JH: Magnesium metabolism. En: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, editors. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill: 297-316, 1987.
23. Quamme GA, De Rouffignac C: Transport of magnesium in renal epithelial cells. En: Birch NJ, editor. *Magnesium and the Cell*. London: Academic: 235-262, 1993.
24. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 24: 737-52, 1994.
25. Lowenthal DT, Ruiz JG: Magnesium deficiency in the elderly. *Geriatric Urol Nephrol* 5: 105-111, 1995.
26. Quamme GA, Dirks JH: The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiol* 9: 257-69, 1986.
27. Hu JF, Zhao XH, Parpia B, Campbell TC: Dietary intakes and urinary excretion of calcium and acids: a cross-sectional study of women in China. *Am J Clin Nutr* 58: 398-406, 1993.
28. Popovtzer MM, Schainuck LI, Massry SG, Kleeman CR: Divalent ion excretion in chronic kidney disease. Relation to degree of renal insufficiency. *Clin Sci* 38: 297-307, 1970.
29. Kesteloot H, Joosens JV: The relationship between dietary intake and urinary excretion of sodium, potassium, calcium and magnesium. *J Hum Hypertens* 4: 527-33, 1990.
30. Popovtzer MM, Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR: The interrelationship between sodium, calcium and magnesium excretion in advanced renal failure. *J Lab Clin Med* 73: 763-71, 1969.
31. Martínez-Maldonado M, Yium JJ, Suki WN, Eknoyan G: Electrolyte excretion in polycystic kidney disease. Interrelationships between sodium, calcium, magnesium and phosphate. *J Lab Clin Med* 90: 1066-1075, 1977.
32. Kleeman CR, Better OS: Disordered divalent ion metabolism in kidney disease. Comments on pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 4: 73-79, 1973.
33. Mountokalakis TD: Magnesium metabolism in chronic renal failure. *Magnes Res* 3: 121-7, 1990.
34. Zaman F, Abreo K: Severe hypermagnesemia as a result of laxative use in renal insufficiency. *South Med J* 96: 102-3, 2003.
35. Schelling JR: Fatal hypermagnesemia. *Clin Nephrol* 53: 61-5, 2000.
36. Kopple MH, Massry SG, Shinaberger JH, Hartenbower DL, Coburn JW: Thiazide-induced rise in serum calcium and magnesium in patients on maintenance hemodialysis. *Ann Intern Med* 72: 895-901, 1970.
37. Sørensen E, Tougaard L, Bröchner-Mortensen J: Iatrogenic magnesium intoxication during 1- α -hydroxycholecalciferol treatment. *Br Med J* 2: 215, 1976.
38. Saha H, Harmoinen A, Pietilä K, Mörsky P, Pasternack A: Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 46: 326-31, 1996.
39. Navarro J, Mora C, Macía M, García J: Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 19: 455-61, 1999.
40. Gonella M, Moriconi L, Betti G, Bonaguidi F, Buzzigoli G, Bartolini V y cols.: Serum levels of PTH, Mg, Ca, inorganic phosphorus and alkaline phosphatase in uremic patients on different Mg dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 17: 362-6, 1980.
41. Nilsson P, Johansson SG, Danielson BG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37: 25-9, 1984.
42. Kancir CB, Wanscher M: Effect of magnesium gradient concentration between plasma and dialysate on magnesium variations induced by hemodialysis. *Magnesium* 89: 132-6, 1989.
43. Nair KS, Holdaway IM, Evans MC, Cameron AD: Influence of Mg on the secretion and action of parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 2: 267-70, 1979.
44. Vaporean ML, Van Stone JC: Dialysate magnesium. *Sem Dialysis* 6: 46-51, 1993.
45. Navarro J, Mora C, Jiménez A, Torres A, Macía M, García J: Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34: 43-8, 1999.
46. Ahsan Ejaz A, McShane AP, Gandhi VC, Leehey DJ, Ing TS: Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 15: 61-4, 1995.

H. TAPIA y cols.

47. Hutchinson AJ, Were AJ, Boulton HF, Mawer EB, Laing I, Gokal R: Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperphosphataemia and hyperalumaemia in CAPD: improvement in serum biochemistry by reduction in dialysate calcium and magnesium concentrations. *Nephron* 75: 52-8, 1996.
48. Blumenkrantz JM, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW: Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21: 849-61, 1982.
49. Nilsson P, Johanson SG, Danielson BG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37: 25-9, 1984.
50. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller N, Butkus D: Total-body magnesium excess in chronic renal failure. *Lancet II*: 1300-2, 1972.
51. Krender DA: hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 10: 42-7, 1990.
52. Agus ZS, Morad M: Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol* 53: 299-305, 1991.
53. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR: Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. *J Clin Invest* 49: 1619-29, 1970.
54. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A: Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 32: 388-94, 1987.
55. Cisari C, Gasco P, Calabrese G, Pratesi G, Gonella M: Serum magnesium and nerve conduction velocity in uraemic patients on chronic haemodialysis. *Magnes Res* 2: 267-9, 1989.
56. Carmichael AJ, McHugh MM, Martin AM, Farrow M: Serological markers of renal itch in patients receiving long term haemodialysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296: 1575, 1988.
57. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A: Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate Mg concentration. *Br Med J II*: 1478-9, 1979.
58. Carmichael AJ, Dickinson F, McHugh MI, Martin AM, Farrow M: Magnesium free dialysate for uraemic pruritus. *Br Med J* 297: 1584-5, 1988.
59. Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Dunlay R, Llach F: A comparison of parathyroid-gland function in haemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 6: 244-51, 1991.
60. Sherrard D, Hercz G, Pei Y, Maloney N, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C y cols.: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure —an evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-42, 1993.
61. Brautbar N, Gruber H: Magnesium and bone disease. *Nephron* 44: 1-7, 1986.
62. Blumenthal N, Posner A: Hydroxyapatite: mechanism of formation and properties. *Calcif Tissue Res* 13: 235-43, 1973.
63. Brunner FP, Thiel G: The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance haemodialysis. *Nephron* 32: 266, 1982.
64. Gonella M, Ballanti P, Della Roca C, Calabrese G, Pratesi G, Vagelli G y cols.: Improved bone morphology by normalizing serum magnesium in chronically hemodialyzed patients. *Miner Electrolyte Metab* 14: 240-5, 1988.
65. Termine J, Peckauskas R, Posner A: Calcium phosphate formation in vitro. II. Effects of environment on amorphous-crystalline transformation. *Arch Biochem Biophys* 140: 318-25, 1970.
66. Boskey A, Posner A: Effect of magnesium on lipid-induced calcification: an *in vitro* model for bone mineralization. *Calcif Tissue Int* 32: 139-43, 1980.
67. Druke T: Does magnesium excess play a role in renal osteodystrophy? *Contrib Nephrol* 38: 195-204, 1984.
68. Ferment O, Garnier PE, Touitou Y: Comparison of the feedback effect of magnesium and calcium on parathyroid hormone secretion in man. *J Endocrinology* 113: 117-23, 1987.
69. Gough IR, Balderson GA, Lloyd HM, Galligan J, Willgoss D, Fryar BG: The effect of intravenous magnesium sulphate on parathyroid function in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 12: 463-69, 1988.
70. Mennes P, Rosenbaum R, Martin K, Slatopolski E: Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease. *Ann Intern Med* 88: 206-209, 1978.
71. Lien JWK: Hypomagnesaemic hypocalcaemia in renal failure. *Br Med J IV*: 1400, 1978.
72. Miller PD, Krebs RA, Neal BJ, McIntyre DO: Hypomagnesemia suppression of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *JAMA* 241: 953-5, 1979.
73. Kenny MA, Casillas E, Ahmad S: Magnesium, calcium and PTH relationship in dialysis patients after magnesium repletion. *Nephron* 46: 199, 1987.
74. O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M, Moniz C: Substitution of aluminum salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphataemia. *Lancet* 1: 880-2, 1986.
75. Moriniere P, Vinatier I, Westeel P, Cohemsolal M, Belbrik S, Abdulmassih Z y cols.: Magnesium hydroxide as a complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralisation. *Nephrol Dial Transplant* 3: 651-6, 1988.
76. Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E: Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 49: 163-7, 1996.
77. Parsons VA, Baldwin D, Moniz C, Marsden J, Ball E, Rifkin I: Successful control of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis using magnesium carbonate and calcium carbonate as phosphate binders. *Nephron* 63: 379-83, 1993.
78. Plekta P, Bernstein DS, Hampers CL, Merrill JP, Sherwood LM: Relationship between magnesium and secondary hyperparathyroidism during long term hemodialysis. *Metabolism* 23: 619-24, 1974.
79. Oe PL, Lips P, Wan der Meulen J, De Bries PMJM, Van Bronswijk H, Donker ASM: Long term use of magnesium hydroxide as a phosphate binder in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 28: 180-5, 1987.
80. Parsons V, Papapoulos E, Weston MJ, Tomlinson S, O'Riordan JLH: The long term effect of lowering dialysate magnesium on circulating parathyroid hormone in patients on regular hemodialysis therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 93: 455-60, 1980.
81. Nilsson P, Johansson SG, Danielson BG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37: 25-9, 1984.
82. McGonigle R, Weston M, Keenan J, Jackson D, Parsons V: Effect of hypermagnesemia on circulating plasma parathyroid hormone in patients on regular hemodialysis therapy. *Magnesium* 3: 1-7, 1984.
83. Navarro JF, Macía ML, Gallego E, Méndez ML, Chahin J, García-Nieto V, García JJ: Serum magnesium concentration and PTH levels. Is long-term chronic hypermagnesemia a risk factor for acynamic bone disease? *Scan J Urol Nephrol* 31: 275-80, 1997.
84. Saha H, Harmoinen A, Pietilä K, Mörsky P, Pasternack A: Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 46: 326-31, 1996.