

Trastornos electrolíticos inducidos por fármacos y sustancias tóxicas

Electrolyte disorders induced by drugs and toxic substances

Edna Chinchilla-Escobar¹, Héctor Pérez-Madrid¹, Laura Jiménez-Ospina¹, Diana Cabrera-Rojas¹, Natalia Palacín-Bernal¹, Germán Sepúlveda-Barbosa¹, Juan D. Piedrahita-Pérez¹, Luisa F. Díaz-Vélez¹, Juliana Quintero-Aguirre², María A. Montoya-Giraldo³

Resumen. Las enfermedades pueden generar un desequilibrio de electrolitos como parte de su fisiopatología, al igual que los medicamentos usados crónicamente y algunas sustancias tóxicas disponibles en nuestro medio. A pesar de todos los datos estadísticos existentes, la incidencia global de los trastornos electrolíticos secundarios a fármacos o sustancias tóxicas permanece desconocida, y, posiblemente, subregistrada; por lo tanto, el objetivo de esta revisión es analizar los trastornos electrolíticos que causan algunos medicamentos y sustancias tóxicas, y describir el mecanismo a través del cual se producen las alteraciones, en particular, del sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo, con el fin de alertar a los profesionales de la salud en el momento de enfrentarse a este tipo de condiciones en su práctica clínica. El conocimiento de los efectos adversos relacionados con medicamentos y tóxicos es importante para prevenir, identificar y gestionar de forma eficaz, complicaciones que son potencialmente peligrosas. Esta revisión pretende ser un referente de apoyo para los profesionales de la salud en estas situaciones.

Palabras clave: electrolitos, fármacos, toxicidad, bomba de sodio-potasio, diuréticos, alcohol.

Abstract. Diseases can generate an electrolyte imbalance as part of their pathophysiology, as well as chronic use of some medications, and toxic substances

¹ Médicos, Estudiantes de la Especialidad en Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médica, Especialista en Toxicología Clínica, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

³ Médica, Especialista en Toxicología Clínica. Docente, Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos (CIE-MTO), Laboratorio Integrado de Medicina Especializada (LIME), Facultad de Medicina, IPS Universitaria sede Prado, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: maria.montoya4@udea.edu.co.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2021;25:363-392. <https://doi.org/10.36384/01232576.352>.

Recibido el 19 de agosto de 2020; aceptado el 21 de noviembre de 2020. Editora Médica Colombiana S.A., 2021[®].

available in our environment. Despite all the separate statistical data, the overall incidence of fluid and electrolyte disorders secondary to drugs or toxic substances remains unknown, and possibly underreported; therefore, the objective of this review is to analyze electrolyte disorders caused by some medications and toxic substances, and describe the mechanism through which changes in sodium, potassium, magnesium, calcium and phosphorus occur, in particular, in order to alert health professionals when facing this type of conditions in their clinical practice. Knowledge of drug and toxic-related adverse effects is important to effectively prevent, identify, and manage complications that can be potentially life-threatening. This review intends to be a reference for supporting health professionals in these situations.

Keywords: electrolytes, drugs, toxicity, sodium-potassium pump, diuretics, alcohol.

Introducción

El equilibrio de líquidos y electrolitos es uno de los aspectos clave para mantener la homeostasis en el cuerpo. Los electrolitos desempeñan un papel importante en la protección de la función celular, la perfusión tisular y el equilibrio ácido-base [1]. Aunque las enfermedades pueden generar un desequilibrio de electrolitos como parte de su fisiopatología, en muchos casos los medicamentos tienen mecanismos farmacodinámicos que pueden tener un impacto en los fluidos y electrolitos corporales. De manera similar, las alteraciones electrolíticas en los pacientes expuestos a sustancias tóxicas, pueden afectar el estado mental, modificar el ritmo cardíaco, generar debilidad muscular, o incluso inducir falla respiratoria.

El desequilibrio electrolítico es frecuente como resultado de la polifarmacia, el uso de diuréticos y otras drogas no controladas, como sucede en los adultos mayores y en pacientes con comorbilidades [2]. La incidencia varía de acuerdo con el electrolito que esté alterado, al igual que las manifestaciones clínicas, que, a su vez, se asocian con la magnitud del desequilibrio, pudiendo oscilar

desde alteraciones asintomáticas hasta ser tan graves que causen la muerte. En un reporte reciente, se estableció que de 12.500 admisiones a un centro de urgencias en un hospital de tercer nivel, las hiper e hipo anomalías electrolíticas más comunes, ocurrieron en los niveles de potasio, sodio y calcio, en el 40,7%, 36,16% y 6,7%, respectivamente [3]. El diagnóstico y manejo adecuados de los trastornos de los electrolitos son esenciales para el pronóstico de las enfermedades y condiciones que los originan.

Son muchas las revisiones enfocadas en la descripción de las alteraciones de electrolitos en el contexto de las enfermedades y de urgencias médicas, pero escasean cuando se refieren a desequilibrios de líquidos y electrolitos secundarios a medicamentos y tóxicos. A pesar de los datos estadísticos, la incidencia global de los trastornos electrolíticos secundarios a fármacos permanece desconocida y, posiblemente, subregistrada. De manera similar, para los trastornos electrolíticos en aquellos pacientes expuestos a sustancias tóxicas, tampoco existe una incidencia acertada, ya que los pacientes quedan clasificados generalmente por la in-

toxicación que padecen, y las manifestaciones clínicas o de laboratorio que presentan quedan registradas bajo ese diagnóstico.

El objetivo de esta revisión es analizar, en particular, las alteraciones del sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo inducidas por medicamentos y sustancias tóxicas, y describir el mecanismo a través del cual se producen, con el fin de alertar a los profesionales de la salud en el momento de enfrentarse a este tipo de alteraciones en su práctica clínica.

Sodio

El sodio es el principal catión extracelular, y los valores normales en suero oscilan entre 135 mEq/L y 145 mEq/L [4]. Los trastornos del sodio están más asociados con la relación entre el agua corporal total y la concentración de sodio, que únicamente con la concentración de sodio. Son numerosos los procesos patológicos relacionados con alteraciones de los niveles del sodio por medicamentos y tóxicos [4].

Hiponatremia

La hiponatremia o bajo nivel sérico de sodio, se puede clasificar de acuerdo con la severidad en: leve, con niveles entre 130 mEq/L y 135 mEq/L; moderada, entre 125 mEq/L y 129 mEq/L; y, severa, con niveles <125 mEq/L. También se puede clasificar según el tiempo de evolución, como aguda si es <48 horas, o crónica si es ≥48 horas [5].

Para enfocar el diagnóstico y el tratamiento es también útil clasificar la hiponatremia de acuerdo con su osmolaridad, en hipertónica, isotónica e hipotónica. La hiponatremia hipertónica (osmolaridad sérica >290 mOsm/

kg) se asocia principalmente con la hiperglicemia. La hiponatremia isotónica, también llamada pseudohiponatremia (osmolaridad sérica entre 275 mOsm/kg y 290 mOsm/kg), se puede encontrar por hipertrigliceridemia e hiperproteinemia. Finalmente, la hipotónica (osmolaridad <275 mOsm/kg), considerada como la verdadera hiponatremia, puede ser: 1) hipovolémica, cuando hay pérdida de sodio y agua por la piel, tracto digestivo o por vía renal, por ejemplo, secundaria al uso de diuréticos; 2) isovolémica, la hiponatremia más frecuente, asociada al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, del inglés, *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*), déficit de glucocorticoides, esfuerzo físico intenso y prolongado, polidipsia primaria, dieta hiposódica mantenida por tiempo prolongado, y al hipotiroidismo, entre otros factores; y, 3) hipervolémica, con secreción aumentada de la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina, en estados de una disminución relativa del volumen intravascular efectivo, en enfermedades como insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis hepática con ascitis [6,7].

Fármacos y tóxicos asociados a hiponatremia

Son numerosos los medicamentos o tóxicos implicados en el desarrollo de hiponatremia. La clínica depende del tiempo de evolución del trastorno y de la gravedad. Lo más frecuente es que la hiponatremia sea asintomática, descubierta de forma incidental durante la medición del ionograma para la evaluación de otras condiciones. Sin embargo, en algunos casos puede causar daño neurológico e incluso coma o muerte del paciente [7]. Un número importante de fármacos y tóxicos actúan aumentando la liberación de la ADH;

su mecanismo fisiológico se esquematiza en la **figura 1**.

■ **Diuréticos**

Los diuréticos, especialmente las tiazidas, constituyen una de las causas más comunes de hiponatremia, con una incidencia estimada del 11% [6], y afectan particularmente ancianos, mujeres e individuos con masa muscular baja. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no están claros, pero algunos sugieren que puede deberse a: 1) pérdida renal de potasio y sodio superior a la pérdida de agua; 2) disminución del volumen plasmático, que estimula adecuadamente la secreción de ADH; 3) la hipopotasemia coexistente que conduce a un intercambio catiónico transcelular entre el potasio que sale de la célula y el sodio que entra, para preservar la electroneutralidad; 4) inhibición directa de la dilución urinaria por disminución de la reabsorción de cloruro de sodio en los túbulos renales; 5) estimulación de la sed; 6) agotamiento de magnesio; y, 7) inducción di-

recta de la secreción excesiva de ADH [2,6].

■ **Psicotrópicos y antiepilépticos**

El mecanismo de daño de los psicotrópicos es por aumento de la secreción de ADH centralmente e incluye el desarrollo de SIADH; sin embargo, es importante descartar la expresión de estados psicóticos con consumo excesivo de agua por efecto anticolinérgico secundario (boca seca). Con respecto a los antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) causan hiponatremia con más frecuencia, con una incidencia variable entre 0,5% a 32%. En la mayoría de los casos, la hiponatremia ocurre dentro de las primeras semanas del inicio de la terapia [6].

Entre los antiepilépticos, la carbamazepina y el ácido valproico son los más asociados a hiponatremia. La incidencia también varía ampliamente, para la carbamazepina está entre 4,8% a 41,5%, dependiendo de la población

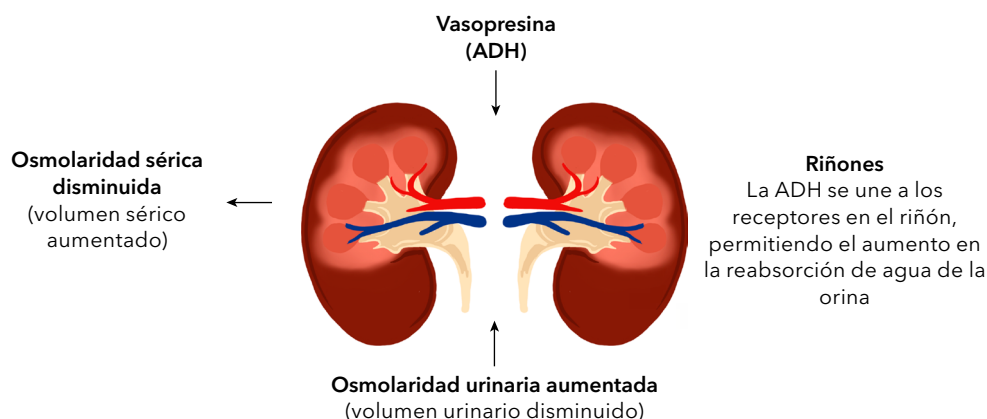


Figura 1. Algunos fármacos y tóxicos actúan modificando la secreción de hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. El incremento en la secreción de ADH da lugar a un aumento en la reabsorción de agua en los riñones, en tanto que la disminución de la secreción aumenta la eliminación de agua.

de pacientes estudiada. La edad avanzada y el uso concomitante de diuréticos son los factores de riesgo más importantes [6].

■ **Agentes antineoplásicos**

La vincristina, la vinblastina, el cisplatino y la ciclofosfamida se asocian con hiponatremia. Los dos primeros alteran el control osmorreceptor de la secreción de ADH, a través de un efecto tóxico directo sobre la neurohipófisis y el sistema hipotalámico. En pacientes tratados con alcaloides de la vinca, a menudo se observa neuropatía periférica asociada a SIADH, esto es una evidencia indirecta de la toxicidad neurológica. La hiponatremia inducida por cisplatino con frecuencia es combinada con hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia, probablemente debido a necrosis tubular. La incidencia de hiponatremia secundaria a cisplatino puede ser tan alta como 43%; sin embargo, es difícil definirla con precisión, dado que la mayoría de la información se encuentra descrita como informes de casos [6].

La ciclofosfamida administrada por vía intravenosa tiene un alto riesgo de causar hiponatremia, porque a los pacientes se les incentiva a beber grandes cantidades de líquidos para mantener un alto gasto urinario y prevenir la cistitis química. La combinación del aumento del efecto de la ADH y la ingesta de agua puede inducir una intoxicación por agua potencialmente mortal. La administración de solución salina isotónica en lugar de usar agua es una medida apropiada para minimizar esta complicación [6].

■ **Otros fármacos asociados a hiponatremia**

Es de notar, por su amplio uso, que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

disminuyen la excreción de agua al potenciar el efecto de la ADH, esto se debe a la disminución en la síntesis renal de prostaglandinas, las cuales normalmente son antagonistas de la acción de la ADH. Aunque la hiponatremia atribuible exclusivamente a los AINES es rara, los pacientes con volumen reducido o aquellos con SIADH que usan simultáneamente este grupo de medicamentos, tienen un mayor riesgo de desarrollarla [6].

La oxitocina utilizada durante la inducción del parto tiene una actividad antidiurética significativa. Esta complicación puede prevenirse disminuyendo la cantidad de agua administrada y usando solución salina isotónica, en lugar de dextrosa y agua. También, la administración de ADH exógena como parte del tratamiento de pacientes con hemorragia gastrointestinal, puede causar hiponatremia. Finalmente, la hiponatremia puede ser inducida por desamino-8-D-AVP (un análogo de ADH), que se usa para tratar la poliuria en pacientes con diabetes insípida central, o el sangrado causado por disfunción plaquetaria como en la enfermedad de von Willebrand [6].

En la **tabla 1** se enuncian los principales fármacos y los mecanismos mediante los cuales se asocian a hiponatremia [6].

■ **Anfetaminas-MDMA**

El consumo de anfetaminas o de 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA), puede causar hiponatremia grave y sintomática, la cual aparece varias horas después del uso de la sustancia. El mecanismo fisiopatológico más implicado es SIADH; sin embargo, también se ha asociado a un mecanismo de intoxicación por una elevada ingesta de agua [8].

Tabla 1. Fármacos y mecanismos subyacentes asociados a hiponatremia

Fármacos que afectan la homeostasis del agua y el sodio (diuréticos)

Tiazidas

Indapamida

Amilorida

Diuréticos de asa

Fármacos que afectan la homeostasis del agua por aumento de la producción hipotalámica de hormona antidiurética

Antidepresivos

- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, protriptilina, desipramina)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- Inhibidores de monoaminoxidasa

Antipsicóticos

- Fenotiazinas (tioridazina, trifluoperazina)
- Butirofenonas (haloperidol)

Antiepilépticos

- Carbamazepina
- Oxcarbazepina
- Valproato de sodio

Agentes anticancerígenos

- Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina)
- Compuestos de platino (cisplatino, carboplatino)
- Agentes alquilantes (ciclofosfamida intravenosa, melfalán, ifosfamida)
- Varios (metotrexato, interferón, levamisol, pentostatina, anticuerpos monoclonales)
- Opiáceos

Fármacos que potencian el efecto de hormona antidiurética a nivel del túbulo renal

Antiepilépticos

- Carbamazepina, lamotrigina

Antidiabéticos

- Clorpropamida, tolbutamida

Agentes anticancerígenos

- Alquilantes (ciclofosfamida intravenosa)

Antiinflamatorios no esteroideos

Fármacos que producen alteración del osmorreceptor

Antidepresivos: venlafaxina

Medicamentos antiepilépticos como carbamazepina

■ **Etcatinona y metilona**

Son estimulantes similares a las anfetaminas y se comportan como inhibidores de la captación de serotonina. Se considera que el mecanismo implicado en la hiponatremia se debe a las características similares con el MDMA, que puede inducir un SIADH mediado por el sistema serotoninérgico [9].

■ **Mercurio**

El mecanismo fisiopatológico no está del todo dilucidado con el mercurio; se cree que puede haber una alteración similar al SIADH, debido a que los pacientes presentan hiponatremia isovolémica con osmolaridad sérica disminuida y osmolaridad urinaria elevada. Además, se ha sugerido que los

diuréticos mercuriales disminuyen la reabsorción tubular renal de sodio [10].

■ *Preparación para colonoscopia*

La hiponatremia sintomática es una complicación rara de la preparación oral con polietilenglicol (PEG) o picosulfato/citrato de magnesio para la colonoscopia. El mecanismo que se ha implicado es una liberación excesiva de ADH, asociada a una ingesta elevada y rápida de líquidos, y a una dieta concomitante baja en solutos [11].

■ *Nitrato de plata*

Se ha encontrado que el tratamiento con aplicaciones tópicas de crema de nitrato de plata en pacientes quemados, puede producir hiponatremia por la difusión del sodio a través de la piel permeable hacia el apósito hipotónico [12].

■ *Potomanía de la cerveza*

La potomanía de la cerveza es un síndrome único de hiponatremia que se informó por primera vez en 1972. El bajo contenido de solutos de la cerveza, asociado al efecto supresor del alcohol sobre la proteólisis, dan como resultado un aporte reducido de solutos al riñón, causando una hiponatremia dilucional secundaria a la eliminación reducida del exceso de líquido del cuerpo [13].

Hipernatremia

La hipernatremia es reconocida cuando los valores de sodio exceden 145 mEq/L [2]. La hipernatremia hipovolémica se caracteriza por pérdida de agua que excede a la pérdida de sodio; frecuente en pacientes con alteraciones gastrointestinales como diarrea, o renales como sucede con el uso de

diuréticos. La hipernatremia euvolémica se presenta por pérdida del agua corporal total desde el espacio plasmático, sin un cambio significativo en el sodio corporal total, como ocurre cuando hay pérdidas de agua renales y extrarrenales sin pérdida de solutos. Por último, la hipernatremia hipovolémica, aunque es rara, es usualmente debida a envenenamiento por sal o adición de sodio al espacio plasmático, como por ingesta excesiva o accidental de sal, administración de solución salina hipertónica o por una falla en el equipo de hemodiálisis [14].

Fármacos y tóxicos asociados a hipernatremia

La hipernatremia usualmente es de etiología multifactorial, y el origen farmacológico no se considera inicialmente como una causa aparente. Los fármacos y sustancias más comúnmente implicados incluyen el litio, la anfotericina, los antagonistas del receptor V2 de vasopresina, el manitol, la lactulosa, y el alcohol [6]. Los principales medicamentos asociados con hipernatremia y sus mecanismos se describen en la **tabla 2** [14]. Se debe tener presente que la causa de la hipernatremia es fundamentalmente por la pérdida de agua, y rara vez es el resultado de la administración de soluciones salinas hipertónicas [14].

■ *Yodopovidona*

La exposición crónica a esta sustancia, especialmente en grandes zonas de piel expuestas o con quemaduras, se ha asociado con pérdida de agua a través de la piel, e hipernatremia [15].

■ *Sorbitol y manitol*

El uso de catárticos durante el tratamiento de intoxicaciones, sin reposi-

Tabla 2. Fármacos y mecanismos subyacentes asociados a hipernatremia

Por pérdida de agua

Pérdidas renales

Diabetes insípida nefrogénica adquirida

- Hipopotasemia inducida por fármacos: diuréticos, cisplatino, aminoglucósidos, anfotericina B, derivados de la penicilina
- Hipercalcemia inducida por fármacos: exceso de litio, vitamina A o D
- Otros fármacos: demeclociclina, foscarnet, colchicina, vinblastina, antagonistas del receptor V2 de vasopresina

Diabetes insípida central

- Litio, fenitoína, etanol

Otras causas

- Diuréticos de asa
- Diuresis osmótica
- Administración de manitol
- Suplementación nutricional
- Urea
- Agentes que aumentan la producción de urea: corticosteroides, suplementos ricos en proteínas

Agentes anticancerígenos

- Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina)
- Compuestos de platino (cisplatino, carboplatino)
- Agentes alquilantes (ciclofosfamida intravenosa, melfalán, ifosfamida)
- Varios (metotrexato, interferón, levamisol, pentostatina, anticuerpos monoclonales)
- Opiáceos

Pérdidas gastrointestinales

Agentes catárticos osmóticos: lactulosa, sorbitol

Por aumento de sodio hipertónico

Infusión de bicarbonato de sodio hipertónico

Infusión de cloruro de sodio hipertónico

Preparación de alimentación hipertónica

Eméticos ricos en cloruro de sodio

Enemas de solución salina hipertónica

Inyección intrauterina de solución salina hipertónica

Irrigación con solución salina hipertónica de quistes hidatídicos intraabdominales

Dialisis hipertónica

N-acetilcisteína

ción adecuada de líquidos, puede inducir hipernatremia [14].

■ **Etanol**

El alcohol puede inhibir la ADH, produciendo poliuria excesiva que favorece la deshidratación y el aumento de la pérdida de agua libre, con aparición secundaria de hipernatremia y deshidratación hiperosmolar [16].

Potasio

La homeostasis intra y extracelular del potasio es importante para mantener la función fisiológica de varias células humanas, incluido el músculo cardíaco, el músculo esquelético y las células nerviosas. La distribución transcelular normal de potasio (una alta proporción de potasio intracelular en comparación al extracelular) está encabezada por la in-

ulina y catecolaminas β -adrenérgicas. Ambas aumentan la captación celular de potasio al estimular la bomba Na^+/K^+ ATPasa (**figura 2**). Para la insulina, existe un sistema de retroalimentación en el que la hiperpotasemia estimula la secreción de insulina, y la hipopotasemia la inhibe [17].

El aumento y la disminución de los niveles de potasio sérico pueden ser potencialmente fatales; los valores normales se encuentran entre 3,5 mEq/L y 5,5 mEq/L [18]. Algunos medicamentos y sustancias tóxicas que se presentan a continuación pueden inducir hipo o hiperpotasemia.

Hipopotasemia

Es uno de los trastornos hidroelectrolíticos más comunes, presente hasta en un 20% de los pacientes hospitalizados, y se define como valores de potasio $<3,5$ mEq/L [19]. La hipopotasemia se presenta por varios mecanismos; entre ellos, como resultado de la disminución de la ingesta oral de potasio, al igual que por incremento de pérdidas gastrointestinales causadas por vómitos o diarrea repetidos, por incremento de las pérdidas urinarias a través del aumento de la secreción de potasio, o por disminución de su reabsorción [20].

A partir de sus concentraciones séricas, se clasifica como leve, si la concentración de potasio está entre 3 mEq/L y 3,5 mEq/L; moderada, entre 2,5 mEq/L y 3 mEq/L; y, grave, si la concentración de potasio es inferior a 2,5 mEq/L [20].

Fármacos y tóxicos asociados a hipopotasemia

La hipopotasemia en su mayoría se asocia al uso de medicamentos, y puede traer consecuencias graves si no

se detecta de manera temprana, ocasionando un rango de manifestaciones que varían desde debilidad muscular, hasta parálisis e insuficiencia respiratoria [20].

■ **Simpaticomiméticos $\beta 2$**

Más que una pérdida de potasio, generan el paso del espacio extracelular al intracelular dado por la estimulación de los receptores β agonistas asociados a la bomba Na^+/K^+ ATPasa en el músculo esquelético, lo que provoca la entrada de potasio en las células [21]; como ejemplo de este grupo de medicamentos está el albuterol, que reduce el potasio sérico en 0,2 mEq/L a 0,4 mEq/L, y con una segunda dosis, en una hora reduce los niveles cerca de 1 mEq/L. También se describe la pseudoefedrina, que en sobredosis puede causar cuadros graves [22].

■ **Xantinas**

Las xantinas estimulan la liberación de aminas simpaticomiméticas y aumentan

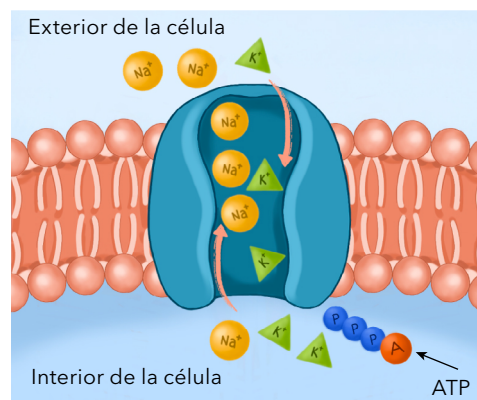


Figura 2. La bomba sodio-potasio (Na^+/K^+ ATPasa) desplaza el sodio desde el interior de la célula hasta el espacio extracelular, y devuelve el potasio desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula, utilizando para ello el trifosfato de adenosina (ATP).

la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa al inhibir la acción de la fosfodiesterasa. El café, como ejemplo, puede disminuir la concentración de potasio hasta en 0,4 mEq/L. Son varios los mecanismos que han asociado la cafeína con la hipopotasemia; entre ellos, por su acción en la liberación de catecolaminas, las cuales activan la bomba Na^+/K^+ ATPasa, generando de forma transitoria el paso de potasio desde el plasma hacia el líquido intracelular. Además, inhibe la actividad de la fosfodiesterasa que incrementa los niveles del AMPc intracelular, lo cual también potencia la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa; así mismo, induce diuresis (probablemente por aumento en el gasto cardíaco que incrementa la tasa de filtración glomerular), que a su vez aumenta la excreción renal de potasio. Por último, otro de los mecanismos implicados es a través de la activación del centro respiratorio en el cerebro, generando hiperventilación, alcalosis respiratoria y como consecuencia final, hipopotasemia [23].

■ **Diuréticos**

Los diuréticos son una causa importante de hipopotasemia. Los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa aumentan la llegada del sodio al túbulo colector, donde la reabsorción genera un gradiente electroquímico para la secreción de potasio. El grado de hipopotasemia es proporcional a la dosis del diurético y es más acentuado cuando el consumo de sodio es mayor, y se asocia con frecuencia con alcalosis metabólica [22].

■ **Bloqueadores de canales de calcio**

El verapamilo, a dosis tóxicas, causa a nivel metabólico hipoinsulinemia por bloqueo de los canales de calcio tipo L pancreáticos. El déficit de insulina y la resistencia periférica a su acción son responsables de la hiperglicemia y ac-

tivación de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, con la consecuente entrada de potasio intracelular, lo que disminuye sus concentraciones plasmáticas [22].

■ **Salicilatos**

La hipopotasemia en la intoxicación por salicilatos se puede deber principalmente a una alcalemia impulsada por alcalosis respiratoria. El pH alcalino desplaza el potasio hacia el líquido intracelular e incrementa la excreción renal de potasio del túbulo distal [24].

■ **Medicamentos con efecto mineralocorticoide y glucocorticoide**

Algunos de ellos incluyen la fludrocortisona, la prednisolona y la hidrocortisona, que modifican la secreción de potasio, al alterar la tasa de filtración glomerular y la cantidad de sodio que llega a nivel de la nefrona distal [22].

■ **Otros fármacos asociados a hipopotasemia**

La cloroquina en sobredosificación aumenta la captación celular e inhibe la salida de K^+ de la célula [17]. Por su parte, la olanzapina, quetiapina y risperidona tienen un efecto hipercatecolamínérgico que resulta en incremento del ingreso de potasio a la célula [25]. Los laxantes o enemas, cuando son usados repetidamente, causan la pérdida de potasio por las heces [22]. Los derivados sintéticos de la penicilina a altas dosis promueven la excreción de potasio, al aumentar la concentración de sodio en la nefrona distal [22]. Los aminoglucósidos generan hipopotasemia por pérdida de cloruro de sodio, que estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sumado a las pérdidas renales de magnesio [26]; por último, el cisplatino causa hipopotasemia por pérdida renal de potasio o por deple-

ción de magnesio [27], y la anfotericina B aumenta la excreción de potasio urinario, a través de la inhibición de la secreción de hidrogeniones en el túbulo colector, al igual que generando una disminución en los niveles de magnesio [22].

En la **tabla 3** se enuncian los principales medicamentos asociados con hipopotasemia y los mecanismos subyacentes [22].

■ **Organofosforados**

Se han catalogado como precipitantes de hipopotasemia a través del incremento de niveles glucémicos y la consecuente activación de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa, con el desplazamiento intracelular del potasio, mecanismo similar al descrito para la intoxicación por verapamilo [28].

■ **Bario**

El bario se une a los canales de potasio y produce el bloqueo del poro conductor de potasio; estos canales de potasio están en los músculos, lo cual explica las arritmias cardíacas y la debilidad muscular asociadas [29].

■ **Tolueno**

El tolueno se metaboliza por el sistema del citocromo P450. Este metabolismo genera alcohol bencílico, posteriormente ácido benzoico, y finalmente ácido hipúrico, el cual es excretado en la orina. La sobreproducción de ácido hipúrico desempeña un papel importante en la génesis de la acidosis metabólica y en la mayor tasa de excreción de los cationes, sodio y potasio; de esta forma, los pacientes intoxicados por tolueno presentan acidosis metabólica e hipocalemia, alteraciones consideradas potencialmente mortales [30].

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia se puede definir como un valor de potasio sérico mayor a 5,5 mEq/L [31]. En pacientes hospitalizados puede tener una incidencia hasta del 10%, de los cuales la mayoría de las veces está asociado al uso de medicamentos [7]. Un mecanismo implicado es el aumento del paso transcelular, el cual está regulado por la bomba Na^+/K^+ ATPasa [32] (**figura 2**).

La hiperpotasemia se clasifica según los niveles séricos de potasio en: leve, entre 5,6 mEq/L y 6,0 mEq/L; moderada, entre 6,0 mEq/L y 6,5 mEq/L; y, grave, si hay niveles mayores de 6,5 mEq/L [31].

Fármacos y tóxicos que inducen hiperpotasemia

Los medicamentos son causa importante de niveles altos de potasio en la práctica diaria. La hiperpotasemia puede variar desde asintomática hasta poner en peligro la vida del paciente. Hay una amplia gama de medicamentos asociados a la hiperpotasemia, con variedad de mecanismos subyacentes, siendo el más importante, la disminución de la excreción del potasio debida a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona [33].

■ **β -bloqueadores**

Se ha observado un discreto aumento en los niveles de potasio hasta de 1 mEq/L en los pacientes con falla renal o sometidos a bypass cardiopulmonar, asociado al uso de β -bloqueadores no selectivos, en particular [33]. Se habla que este efecto tiene varios mecanismos; el primero es la supresión de la secreción de renina y aldosterona por acción directa del medicamento sobre

Tabla 3. Fármacos y mecanismos subyacentes asociados a hipopotasemia

Hipopotasemia por desplazamiento de potasio transcelular

Agonistas β_2 adrenérgicos: epinefrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina, albuterol, terbutalina, pirbuterol, isoetarina, fenoterol, efedrina, isoproterenol y metaproterenol

Agentes tocolíticos: ritodrina, nilidrina

Teofilina

Cafeína

Intoxicación por verapamilo

Intoxicación por cloroquina

Sobredosis de insulina

Hipopotasemia por aumento de pérdida renal de potasio

Diuréticos: acetazolamida, tiazidas, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torasemida

Fludrocortisona

Regaliz

Carbenoxolona

Gospol

Glucocorticoides en dosis altas

Antibióticos en dosis altas: penicilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina

Drogas asociadas con agotamiento de magnesio: aminoglucósidos, cisplatino, foscarnet, anfotericina B

Hipopotasemia por exceso de pérdida de potasio en heces

Fenolftaleína

Poliestireno de sodio

Sulfonato

las catecolaminas, y el segundo, es por disminución de la formación de AMPc, sin activación de la proteína cinasa A (PKA), inactivando la bomba Na^+/K^+ ATPasa, lo cual resulta en una menor captación celular de potasio [34,35]. Sin embargo, en el contexto de intoxicación por β -bloqueadores, se induce un bloqueo directo y prolongado de los receptores β y α , y se inhibe por este mecanismo la entrada de potasio al interior de la célula [35].

■ **Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)**

Los AINES generan un hipoaldosteronismo hiporreninémico al inhibir la

liberación de renina mediada por las prostaglandinas, en especial PGE2 y PGI2 [34]. Confiere un mayor riesgo el ser diabético, tener insuficiencia renal, el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de diuréticos ahorradores de potasio. En el caso de la indometacina, más del 46% de los pacientes aumentan los niveles de potasio y presentan hiperpotasemia [34].

■ **Succinilcolina**

La succinilcolina, bajo ciertas condiciones, como ocurre en quemaduras, infecciones o con el uso de relajantes musculares en donde se aumenta la ex-

presión de los receptores de acetilcolina, puede inducir la salida del potasio de los músculos, produciendo hiperpotasemia, incluso con niveles séricos de potasio que puedan comprometer la vida del paciente [36].

■ **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y heparinas no fraccionadas (HNF)**

Estas heparinas pueden causar hiperpotasemia en 1% al 8% de los pacientes, con aumento del potasio sérico que puede oscilar entre 0,2 mEq/L y 1,7 mEq/L. El mecanismo asociado es la inhibición de la producción de aldosterona, generada por la disminución tanto de la afinidad como del número de receptores de angiotensina II en la zona glomerulosa adrenal. También se ha asociado a insuficiencia adrenal secundaria a hemorragia por exceso de anticoagulación [33].

■ **Inhibidores de la enzima calcineurina**

La hiperpotasemia se observa hasta en el 73% de los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina, como resultado del bloqueo de la secreción de aldosterona y de la salida de potasio al inhibir la bomba Na^+/K^+ ATPasa en los túbulos colectores. Específicamente con la ciclosporina, se ha descrito una disminución tanto en la expresión de paracelina-1 en las células del asa ascendente, como en el número de receptores de mineralocorticoides; este último mecanismo ha sido el más frecuentemente asociado [37].

■ **Diuréticos ahorradores de potasio**

Los antagonistas de aldosterona, como la espironolactona y la eplerenona, causan hiperpotasemia, generalmente en los primeros 10 días, con elevaciones en la concentración plasmática entre 0,2 mEq/L y 0,3 mEq/L; este efecto suele ser

dependiente de la dosis, y más frecuente en presencia de falla cardíaca, cirrosis, enfermedad renal crónica e hipovolemia [33]. Su mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides (RM) a nivel renal, inhibiéndose la bomba Na^+/K^+ ATPasa basolateral, disminuyendo la excreción de potasio, lo cual, a su vez, aumenta su concentración en sangre. También se describen mecanismos extrarrenales que son parcialmente mediados por la aldosterona, a nivel gastrointestinal. Por otro lado, la amilorida y el triamtereno también causan hiperpotasemia en los 10 primeros días de uso, al bloquear los canales de sodio epiteliales en el túbulo colector, evitando su movimiento al interior de la célula y su intercambio por potasio [33].

■ **Antibióticos, antiparasitarios y antimicóticos**

Algunos ejemplos incluyen el trimetoprim, que causa aumento de potasio en casi todos los pacientes, en rangos entre 0,36 mEq/L y 1,2 mEq/L, y es ocasionado por la inhibición competitiva de canales de sodio epiteliales en la nefrona distal, y por la inhibición de la bomba Na^+/K^+ ATPasa en la membrana basolateral del conducto colector cortical [34]. La penicilina G aumenta los niveles de potasio; cada millón de unidades contiene 1,7 mEq de potasio [33]. Por su parte, la pentamidina, causa inhibición competitiva de canales de sodio epiteliales [33], y los azoles interfieren con la biosíntesis de esteroides adrenales y pueden generar deficiencia de aldosterona [38].

■ **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)**

Hasta el 10% de los pacientes pueden desarrollar aumento de potasio de 0,5 mmol/L en el primer año de tratamiento, que ocurre por disminución en la secreción de aldosterona, con reduc-

ción en la excreción de potasio y en la reabsorción de sodio por la disfunción del túbulo colector a nivel cortical. Sin embargo, la hiperpotasemia no es frecuente en pacientes con función renal preservada, y es más común en algunos grupos de riesgo, como en aquellos con alteración de la función renal, falla cardíaca, diabetes y en ancianos [33,38]; ejemplos de estos medicamentos son enalapril y captopril.

■ **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)**

La hiperpotasemia puede relacionarse con los ARA II por mecanismos similares a los IECA; entre ellos, el losartán y el valsartán, y los inhibidores directos de la renina, teniendo mayor incidencia en aquellos pacientes con factores de riesgo como enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus (DM), falla cardíaca descompensada, edad avanzada, bajo volumen circulante, uso de otros medicamentos que interfieren con la eliminación del potasio, suplementos de potasio, hipoaldosteronismo, enfermedad de Addison, y bajo porcentaje de masa muscular [38,39].

■ **Manitol**

La hiperpotasemia en estos casos puede deberse a una expansión en el volumen del líquido extracelular, que conduce a la dilución del bicarbonato y a acidosis por dilución, con fenómenos de arrastre de solventes que causan el desplazamiento del líquido intracelular rico en potasio, al compartimento extracelular para mantener la tonicidad [40].

■ **Otros fármacos asociados con hiperpotasemia**

Los bloqueadores de canales de calcio como verapamilo y diltiazem, se han asociado a casos de hiperpotasemia

de origen multifactorial por falla renal, hipoaldosteronismo y bloqueo de los canales de calcio, que secundariamente alteran el flujo intercelular de potasio [41]. De igual forma, los glucósidos cardíacos como la digoxina, ocasionan hiperpotasemia al unirse a la subunidad α de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, e inhibir su acción [17]. Finalmente, los aminoácidos catiónicos naturales y sintéticos, entre ellos, la lisina, la arginina y el ácido épsilon aminocaproico, son captados por el músculo esquelético y aumentan las concentraciones de potasio, al generar un movimiento del líquido intracelular al extracelular para preservar la electroneutralidad [33].

En la **tabla 4** se enuncian los principales medicamentos asociados con hiperpotasemia y los mecanismos subyacentes [33].

Magnesio

El magnesio está implicado en múltiples funciones, entre ellas, en el metabolismo energético, transcripción de ADN y síntesis de proteínas; por lo tanto, las alteraciones en su equilibrio se asocian con signos y síntomas sistémicos. Su homeostasis es estrictamente regulada a través de la absorción intestinal y la excreción renal, en tanto que los huesos participan como su principal sitio de almacenamiento [42]. Los niveles séricos normales de magnesio se encuentran entre 1,7 mg/dL a 2,4 mg/dL, aunque estos valores pueden variar un poco entre los diferentes laboratorios.

Hipomagnesemia

Los síntomas de hipomagnesemia aparecen usualmente con niveles por debajo de 1,2 mg/dL [42]. Es una al-

teración común, con una prevalencia en pacientes hospitalizados de 20%, aumentando hasta 61% en pacientes en unidades de cuidados intensivos, donde se ha asociado con mayor morbilidad y mortalidad [43], siendo más susceptibles los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, o trastornos de hipomotilidad del intestino delgado [44]. La hipomagnesemia se puede dar por disminución en la ingesta, por pérdidas renales o gastrointestinales, o por la redistribución desde el espacio extracelular al intracelular [42].

Fármacos y tóxicos que inducen hipomagnesemia

Entre las causas adquiridas más comunes de hipomagnesemia se encuen-

tran algunos medicamentos y el consumo de alcohol [42]. Los síntomas, que pueden incluir alteraciones del sistema nervioso central y cardiovascular [43], se presentan con concentraciones séricas de magnesio por debajo de 1,2 mg/dL, y es frecuente que la hipomagnesemia se acompañe de otras alteraciones electrolíticas como hipopotase-mia e hipocalcemia [43].

■ **Inhibidores de bomba de protones (IBP)**

Estos medicamentos, al bloquear la bomba H⁺/K⁺ ATPasa gástrica, pueden inhibir la secreción de ácido gástrico en presencia de niveles de pH por encima de 6,5, lo cual favorece la hipomagnesemia al alterarse en el intestino la absorción pasiva (transporte paracelular)

Tabla 4. Fármacos y mecanismos subyacentes asociados a hiperpotasemia

Fármacos que inducen movimiento de potasio transmembrana

β-bloqueadores

Intoxicación por digoxina

Aminoácidos catiónicos intravenosos

Manitol

Suxametonio

Verapamilo

Fármacos que afectan la secreción de aldosterona

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Inhibidores directos de la renina

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Inhibidores de la calcineurina

Fármacos que causan resistencia tubular a la acción de aldosterona

Antagonistas de la aldosterona

Diuréticos ahorradores de potasio

Trimetoprim, pentamidina

Fármacos que contienen potasio

Sustitutos de la sal y alternativas a la sal

Penicilina G

Hemoderivados almacenados

[44]. Además, modifican la absorción activa en los canales de melastatina 6 y 7 de potencial de receptor transitorio (TRPM6 y TRPM7) (**figura 3**), los cuales poseen dos cadenas laterales de residuos de ácido glutámico y ácido aspártico, que son importantes para la unión del magnesio y la conductividad eléctrica [44]. Los IBP aumentan los protones a nivel intestinal y disminuyen la relación del magnesio ionizado/no ionizado, con descenso de la afinidad al magnesio, y, por lo tanto, de su absorción. Se ha descrito que polimorfismos en un solo nucleótido del gen *TRPM6*, pueden ser factor de riesgo para la hipomagnesemia en pacientes tratados de forma crónica con IBP [44]. Cuando se utilizan en conjunto con diuréticos, hay mayor prevalencia de hipomagnesemia (15,6% en IBP + diurético versus 11% solo con diurético) [45].

■ **Diuréticos**

Con el uso de diuréticos de asa como la furosemida, se observa pérdida urinaria de magnesio [47]. El manitol también está implicado en este tipo de trastorno electrolítico. Por otro lado, en la población de pacientes en terapia crónica con tiazidas, se pueden disminuir los niveles de magnesio hasta el 10% [48], llegando hasta el 28% en pacientes ancianos [49]; el mecanismo de la alteración está dado por una disminución en la expresión de los canales TRPM6 a nivel renal [47].

■ **Anticuerpos monoclonales**

Los pacientes con tratamientos por más de 6 meses con bloqueadores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF), como el cetuximab y panitumumab, presentan hipomagnesemia en la mitad de los casos, por disminución de los canales TRPM6 en el túbulo contorneado distal [50].

■ **Inmunosupresores**

Los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolimus, producen pérdida de magnesio en orina hasta en un 50% de los pacientes postrasplantados en etapa temprana, esto debido a inhibición de los receptores TRPM6 en el túbulo contorneado distal [44]. El déficit de magnesio por cisplatino se produce por toxicidad directa en el asa ascendente de Henle y en el túbulo distal. En dosis superiores a 50 mg/m² se presenta hipomagnesemia y puede persistir por meses o años, incluso posterior a la suspensión del medicamento [51].

■ **Aminoglucósidos**

Las dosis altas de aminoglucósidos estimulan el receptor sensor de calcio (CaSR, del inglés, *Calcium-Sensing Receptor*) en el túbulo contorneado distal y en el asa gruesa de Henle, lo que se manifiesta en pérdida renal de sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio, al reducirse la reabsorción paracelular [52].

Los medicamentos más comúnmente asociados con hipomagnesemia se aprecian en la **tabla 5** [43].

■ **Alcohol**

Según la Clínica Mayo, el riesgo de desarrollar hipomagnesemia entre las personas que consumen alcohol en exceso varía del 30% hasta el 80%, y se relaciona con varios mecanismos [53]. Uno de ellos es debido al aumento en la excreción urinaria, casi 2 a 3 veces, ya sea por mayor producción de lactato y acumulación de ácidos orgánicos, con formación de complejos que limitan su reabsorción en los túbulos renales, o por efecto directo sobre los transportadores de magnesio en la membrana

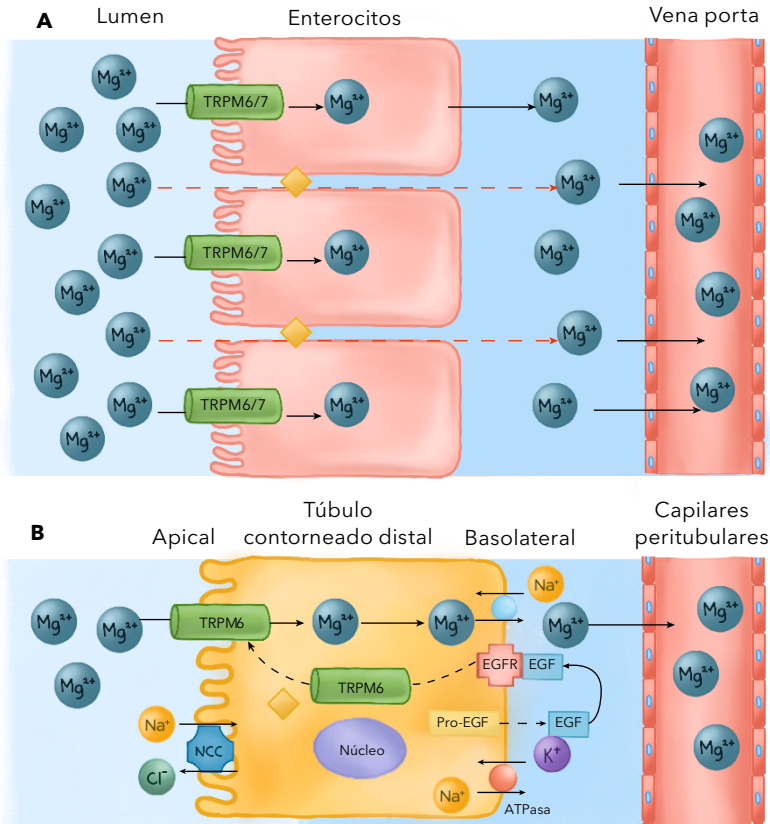


Figura 3. (A) La absorción de magnesio (Mg^{2+}) en el tracto gastrointestinal se produce pasivamente a través de los canales paracelulares (líneas rojas discontinuas), o activamente dentro de los enterocitos a través de los canales de melastatina 6 y 7 de potencial de receptor transitorio (TRPM6/7) (líneas negras continuas), para finalmente ingresar a la vena porta. (B) La reabsorción de Mg^{2+} en el túbulo contorneado distal renal se produce por la entrada a la célula a través de los canales TRPM6, que son transportados a la membrana apical después de la unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) a su receptor (EGFR). Finalmente, el Mg^{2+} sale de la célula a través de la membrana basolateral a los capilares peritubulares. Tomada y adaptada de [46].

tubular renal [54]. También se describe por disminución en la ingesta, alteración en la absorción de líquidos y nutrientes por vómito o diarrea, o por efecto directo del alcohol sobre la cantidad de iones en el organismo [55].

■ **Plomo**

Es un metal pesado tóxico que causa gran contaminación debido a su persis-

tencia ambiental, con importancia fundamental en salud pública. Los efectos tóxicos se manifiestan en casi todos los órganos y tejidos [56], tiene una afinidad especial por huesos y dientes, y se cree que el mecanismo principal de su toxicidad se basa en su interacción con bioelementos (antagonismo competitivo) como el calcio y el magnesio, causando su reducción significativa a nivel de tejidos [57].

Tabla 5. Fármacos y mecanismos subyacentes asociados a hipomagnesemia

Hipomagnesemia por alteración en la reabsorción tubular renal ± necrosis tubular aguda

Antibióticos aminoglucósidos

Hipomagnesemia por toxicidad renal y alteración en la reabsorción de magnesio

Anfotericina B

Hipomagnesemia por alteración en la reabsorción de magnesio

Bloqueadores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF): cetuximab

Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus

Derivados del platino: cisplatino y carboplatino

Diuréticos de asa y tiazidas

Pentamidina

Hipomagnesemia por reducción en la absorción intestinal de magnesio por disminución de los transportadores TRPM6

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

■ **Organofosforados y fosfuro de aluminio**

Los organofosforados son pesticidas ampliamente usados en la agricultura, y ocupan el tercer lugar en frecuencia de las intoxicaciones, pero el primer lugar en mortalidad [58]. La hipomagnesemia se presenta por estimulación colinérgica con pérdida de líquidos, debido a la presencia de náuseas, vómito y bronco-rrhea. El magnesio se ha planteado para el manejo de la intoxicación por organofosforados, debido a que disminuye la liberación sináptica de acetilcolina mediada por el canal de calcio [59].

La intoxicación aguda por fosfuro de aluminio es potencialmente letal, su componente principal es el gas fosfina, y actúa inhibiendo enzimas del metabolismo, como la citocromo C oxidasa, llevando a falla multiorgánica. La hipomagnesemia es un hallazgo común en estos pacientes [60].

■ **Otros tóxicos asociados a hipomagnesemia**

Los ácidos hidrofúorídricos, fluoruro de sodio y en general cualquier xenobiótico que libere flúor, son causas co-

munes de alteraciones electrolíticas, ya que además del calcio, se unen al potasio y al magnesio [61].

Hipermagnesemia

Es poco frecuente y se evidencia por valores >2,5 mg/dL [43]. En pacientes hospitalizados con insuficiencia renal tiene una prevalencia del 10% al 15%, y es raro este hallazgo si no hay alteración en la función renal [58]; también, se ha asociado con enfermedad cardiovascular y mortalidad hospitalaria [58].

Fármacos y tóxicos que inducen hipermagnesemia

La causa del aumento de magnesio por terapia farmacológica suele ser iatrogénica, con mayor susceptibilidad en adultos mayores, personas con antecedentes de enfermedad renal crónica y en alteraciones gastrointestinales que favorezcan la absorción del magnesio [58].

■ **Enemas de magnesio**

El intestino grueso puede absorber grandes cantidades de magnesio, y secunda-

rio a la administración de estos enemas, se pueden presentar elevaciones en plasma hasta niveles de 19 mg/dL [62].

■ *Diuréticos*

Aunque no existe una relación lineal, los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno y espironolactona) pueden presentar tendencia a retener magnesio, disminuyendo su excreción [63].

■ *Sales de Epsom*

Recientemente se han presentado reportes de casos con sobredosis de sales de Epsom o sulfato de magnesio ($MgSO_4$), usados en nuestro medio como antiinflamatorio local o laxante [64].

■ *Licor madre*

Este compuesto consiste en un concentrado de agua termal, que se obtiene después de extraer la sal y tras la evaporación del agua procedente de las profundidades de los manantiales salados, ricos en magnesio [65]. Es usado en hidroterapia, para coagular el tofu, para la producción de armas químicas, y para el tratamiento de aguas residuales. Por la concentración alta de magnesio, su ingesta puede llevar a este tipo de alteración electrolítica [66].

Calcio

La homeostasis del calcio se mantiene mediante la acción de varias hormonas que regulan el transporte de calcio en el intestino, los riñones y los huesos. Las tres hormonas principales que participan en la homeostasis del calcio son la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25-dihidroxitamina D_3 (vitamina D_3) y la calcitonina [67] (**figura 4**). Los rangos de referencia para el calcio sérico

varían según la edad y el sexo, pero en general están entre 8,5 mg/dL y 10,2 mg/dL.

Hipocalcemia

Se define como una concentración de calcio sérico total $<8,5$ mg/dL en presencia de concentraciones normales de proteína plasmática. La hipocalcemia puede estar presente en una variedad de enfermedades como hipoparatiroidismo, enfermedad hepática y enfermedad renal, o como resultado de la dieta, medicamentos y cirugía [69].

Fármacos y tóxicos asociados a hipocalcemia

La hipocalcemia inducida por medicamentos suele ser leve y asintomática. Los casos graves son raros, pero generan alta morbilidad y mortalidad. Entre los mecanismos implicados por los diferentes fármacos, están la inhibición de la resorción ósea, la deficiencia y/o resistencia a la vitamina D, la hipo e hipermagnesemia, y la alteración del adecuado funcionamiento de la hormona paratiroidea (PTH) y del fósforo, entre otros [69,70].

■ *Estrógenos*

La hipocalcemia puede ser una complicación del cáncer de próstata metastásico, y el tratamiento con estrógenos parece agravar los niveles bajos de calcio. El mecanismo podría ser explicado por el efecto que los estrógenos tienen en la movilización de calcio desde el hueso, mediada por la PTH; se sabe que los estrógenos bloquean la acción de la PTH en el hueso, y de hecho se han usado como tratamiento para el hiperparatiroidismo [71]. Los estrógenos utilizados

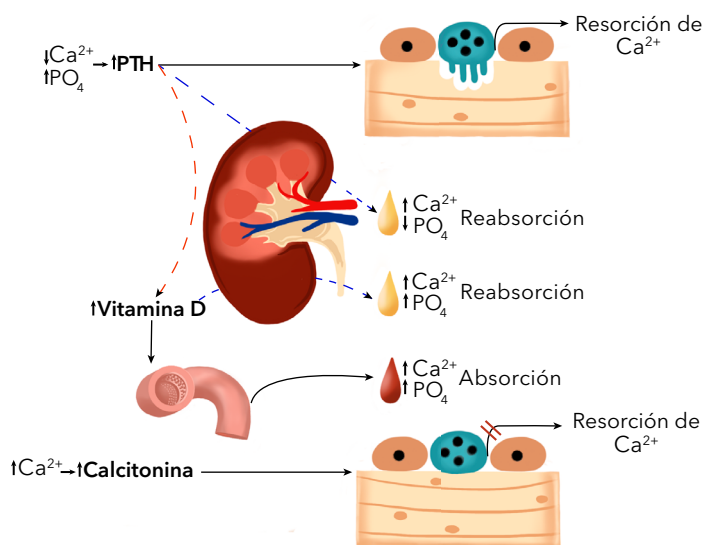


Figura 4. Homeostasis del calcio (Ca^{2+}) y del fósforo (PO_4). Una disminución en las concentraciones de Ca^{2+} o un aumento en las concentraciones de PO_4 conducen a la liberación de paratohormona (PTH), la cual aumenta la reabsorción renal de Ca^{2+} , la activación renal de vitamina D, la excreción urinaria de PO_4 y la resorción ósea. A su vez, la vitamina D aumenta la absorción intestinal y la reabsorción renal de Ca^{2+} y PO_4 . Un aumento en la concentración de Ca^{2+} estimula la glándula tiroides para que secrete calcitonina para inhibir la resorción ósea osteoclástica. Tomada y adaptada de [68].

como terapia de reemplazo hormonal también se asocian con hipocalcemia [72].

■ **Antiácidos y laxantes**

El uso sostenido de medicamentos que contienen magnesio, como son los antiácidos y laxantes, en pacientes con enfermedad renal, puede conducir a hipermagnesemia, hipoparatiroidismo e hipocalcemia secundarios [73]. Adicionalmente, para una adecuada absorción de calcio, se requiere un medio ácido, por lo tanto, los inhibidores de la bomba de protones reducen la absorción de calcio al disminuir la acidez [69]. Los laxantes y enemas que contienen fosfato también pueden conducir a hipocalcemia leve y transitoria [74].

■ **Otros fármacos asociados a hipocalcemia**

Los bifosfonatos usados para la osteólisis relacionada con cáncer, son inhibidores potentes de la resorción ósea, pudiendo ocasionalmente causar hipocalcemia [75]. Los glucocorticoides inhiben la absorción intestinal de calcio, estimulan su excreción tubular y reducen la resorción osteoclástica [69]. Los diuréticos de asa también se han asociado con hipocalcemia, dado que la reabsorción de calcio en el asa de Henle es pasiva y guiada por el gradiente de sodio y cloro [69].

Finalmente, medicamentos como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, rifampicina y teofilina, incrementan la degradación de la forma ac-

tiva de la vitamina D por inducción de varias isoformas del citocromo P450 (CYP450), teniendo como resultado hipocalcemia secundaria [76].

■ **Alcohol**

Los pacientes con alcoholismo crónico tienen una excreción fraccional de calcio más alta, debido a una disminución tanto en la PHT, como en la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa en las células del túbulo proximal [77].

■ **Etilenglicol**

Es un compuesto orgánico ampliamente usado como anticongelante. La intoxicación por este compuesto puede inducir hipocalcemia como resultado de la unión de su metabolito, el ácido oxálico, con el calcio sérico, reacción que forma los característicos cristales de oxalato de calcio que se observan en el uroanálisis. Este hallazgo clásicamente hace sospechar una intoxicación por etilenglicol en el contexto de una acidosis metabólica con brecha aniónica elevada [78].

■ **Fluoruro de sodio**

Es un compuesto en forma de polvo incoloro e inodoro que se ha usado como insecticida, y más comúnmente para la fluoración del agua y para hacer crema dental por su capacidad para fortalecer el esmalte dental. A dosis tóxicas produce hipocalcemia severa secundaria a la formación de fluorapatita, debido a que por cada anión fluoruro, se consumen 5 moléculas de calcio sérico en su forma ionizada [79].

■ **Fluoracetato de sodio**

Es un inhibidor del ciclo del ácido tricarbónico ampliamente utilizado como raticida. En esta intoxicación, la

hipocalcemia se debe a que el calcio ionizado se une fuertemente al citrato y al fluorocitrato (agentes quelantes) [80].

■ **Acido fluorhídrico**

Es un ácido inorgánico comúnmente utilizado en muchos entornos domésticos e industriales. Se utiliza ampliamente en agentes de limpieza, removedores de óxido, en la industria de semiconductores y para la fabricación de fertilizantes, pesticidas y algunos plásticos. Los efectos sistémicos están relacionados principalmente con alteraciones electrolíticas, principalmente hipocalcemia, pero también con hipomagnesemia, acidosis, fluorosis e hiperpotasemia, que pueden provocar alteraciones de la función renal, hepática y cardíaca [81].

Hipercalemia

La hipercalemia se puede clasificar según los niveles séricos totales como: leve, entre 10,5 mg/dL y 11,9 mg/dL; moderada, entre 12 mg/dL y 13,9 mg/dL; y crisis hipercalemica, entre 14 mg/dL y 16 mg/dL [82].

La hipercalemia afecta a casi todos los sistemas y órganos del cuerpo, pero particularmente al sistema nervioso central, los riñones y el corazón; y por su efecto inotrópico positivo, además, puede producir arritmias, síncope e hipertensión por disfunción renal y vasoconstricción directa [82]. El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalemia [82].

Fármacos y tóxicos asociados a hipercalemia

Los mecanismos involucrados en la hipercalemia inducida por medicamen-

tos incluyen resorción ósea acelerada, absorción gastrointestinal excesiva, disminución de la excreción renal de calcio, o una combinación de estos mecanismos [82].

■ **Síndrome de leche y álcali**

Generalmente ocurre por una ingesta excesiva de carbonato de calcio para tratar la osteoporosis o la dispepsia, e incluye hipercalcemia, varios grados de insuficiencia renal y alcalosis metabólica [83].

■ **Hipervitaminosis A y D**

Las altas concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D₃ (calcidiol) o 1,25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol) pueden causar hipercalcemia al aumentar la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea [84]. Debido a su depósito en el tejido graso, la hipercalcemia puede ser duradera a pesar de suspenderse la suplementación vitamínica.

La vitamina A y sus derivados estimulan la resorción ósea. La ingesta prolongada de más de 50.000 UI por día, así como la administración de ácido trans-retinoico como quimioterapéutico, se han relacionado con hipercalcemia. También existen reportes de casos de hipercalcemia durante la terapia con isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) [85,86].

■ **Diuréticos**

Los diuréticos tiazídicos aumentan la reabsorción proximal de sodio, agua y calcio. Otro mecanismo que se ha propuesto es que los diuréticos tiazídicos aumentan el ingreso de calcio en el túbulo distal, a través de los receptores de potencial transitorio de canales iónicos, subfamilia V, miembro 5 (TRPV5).

Es raro que estos diuréticos causen hipercalcemia, a menos que el paciente tenga algún grado de hiperparatiroidismo [47].

■ **Litio**

Los pacientes que reciben terapia con litio frecuentemente desarrollan una hipercalcemia leve debido a un aumento en la secreción de la PTH [87].

■ **Aluminio**

El aluminio se concentra en las mitocondrias de los osteoblastos durante la mineralización ósea, por lo que se cree que compite y reemplaza a otros cationes en el hueso, entre ellos el calcio, lo que puede conllevar al aumento de sus niveles séricos. Como fuentes exógenas de cantidades importantes de aluminio se incluye el hidróxido de aluminio con hidróxido de magnesio, que se usa como antiácido, el alumbre como solución astringente para irrigación vesical en caso de cistitis hemorrágica, y el acetato de aluminio como loción tópica astringente [88].

Fósforo

En el organismo, casi la totalidad del fósforo (P) se combina con oxígeno y forma fosfato (PO₄), también llamado fosfato inorgánico (Pi). El fosfato intracelular participa en el metabolismo intermedio y en otras funciones celulares esenciales, mientras que el fosfato extracelular es esencial para la mineralización de la matriz ósea. Los niveles de fosfato en plasma se mantienen dentro de un rango estrecho mediante la regulación de la absorción intestinal, la redistribución y la absorción tubular renal del mineral (**figura 4**). El fósforo sérico en concentraciones

normales se encuentra entre 2,5 mg/dL a 4,5 mg/dL en adultos, aunque los valores de referencia pueden variar entre los laboratorios, y pueden no reflejar el contenido corporal total, dado que está principalmente a nivel intracelular [89,90].

Hipofosfatemia

Se describe cuando la concentración de fósforo sérico es <2,5 mg/dL. La hipofosfatemia es rara en la población general, detectándose principalmente en pacientes hospitalizados (2% a 3%) o en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (29% a 34%), así como en aquellos con alcoholismo crónico (2,5% a 30,4%), o con traumatismo mayor (hasta 75%) y sepsis (65% a 80%) [91]. La hipofosfatemia se define como leve de 2 mg/dL a 2,5 mg/dL, moderada de 1 mg/dL a 2 mg/dL, o grave <1 mg/dL [91].

Fármacos y tóxicos asociados a hipofosfatemia

La hipofosfatemia puede ser el resultado de uno de los siguientes procesos o de cualquier combinación de los mismos: por desplazamiento transcelular de Pi desde el líquido extracelular a las células, por aumento de la excreción de Pi a través de los riñones, o por disminución de la absorción intestinal de Pi [91].

■ **Insulina**

El aumento de los niveles de insulina promueve el transporte de glucosa y fosfato al músculo esquelético y al hígado. La hipofosfatemia grave se puede desarrollar en pacientes diabéticos mal controlados que reciben insulina; por ejemplo, en aquellos con cetoacidosis diabética donde la hipergluce-

mia induce una mayor pérdida renal de fosfato a través de la diuresis osmótica [92].

■ **Antiácidos**

La absorción intestinal de fosfato puede bloquearse con los antiácidos que contienen aluminio, calcio y magnesio. Estos medicamentos no solo se unen al fósforo de la dieta, sino que también pueden eliminar el Pi endógeno que es secretado por el intestino delgado durante el proceso de absorción. Generalmente, su uso moderado no representa una amenaza para la homeostasis del fosfato, porque la ingestión dietética excede en gran medida las necesidades del cuerpo [92].

■ **Fenitoína o fenobarbital**

Se ha informado de osteomalacia (definida como hipocalcemia, hipofosfatemia y niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica) con el tratamiento prolongado con anticonvulsivantes como fenitoína o fenobarbital. Estos medicamentos son inductores del citocromo P450 (CYP450), causando así un aumento de la degradación de la vitamina D, que puede conducir a la hipofosfatemia al disminuir la absorción de fosfato gastrointestinal, y al inducir hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario, lo que resulta en una mayor excreción de fosfato en la orina; así mismo, disminuyen la reabsorción de calcio en el intestino [91].

■ **Salicilatos**

La intoxicación por salicilatos produce en sus fases iniciales hiperventilación por la estimulación del centro respiratorio (a nivel bulbar), si esta manifestación se mantiene, se presenta alcalosis respiratoria, una de las causas principales de disminución del fosfato [91].

■ **Otros fármacos asociados a hipofosfatemia**

Otros medicamentos incluyen diuréticos como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiazidas y diuréticos de asa [91,92]. Por su parte, los bifosfonatos como pamidronato y zolendronato causan un incremento significativo de los niveles de PTH e hipofosfatemia [92], en tanto que los agentes simpaticomiméticos, como la dopamina y la teofilina, pueden aumentar la tasa de excreción de fósforo en la orina, además de la redistribución interna de Pi [92]. Finalmente, los medicamentos que inducen el síndrome de Fanconi, también han sido asociados a hipofosfatemia. En la **tabla 6**, se describen los principales fármacos asociados a esta condición, además de los mecanismos subyacentes [91].

■ **Alcohol**

La cetoacidosis alcohólica es uno de los posibles mecanismos subyacentes de la hipofosfatemia relacionada con el alcohol. También se ha relacionado la disminución de la reabsorción tubular de fósforo, y en casos de enfermos con hepatopatía crónica, la administración de glucosa y la alcalosis respiratoria también pueden inducir el movimiento de fósforo al interior de la célula. Adicionalmente, la malnutrición, la diarrea y el uso de antiácidos asociados al consumo de alcohol, se han relacionado con la hipofosfatemia [90,92].

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia ocurre como resultado del aumento de las fuentes de fósforo exógenas o endógenas que exceden la capacidad de eliminación del riñón. Esta anomalía electro-

lítica se da en pacientes con función renal gravemente comprometida, particularmente los enfermos críticos. La hiperfosfatemia se define por una concentración de fósforo sérico superior a 5 mg/dL en adultos, y a 6 mg/dL en niños [93].

Fármacos y tóxicos asociados a hiperfosfatemia

La lista de sustancias que se relacionan con hiperfosfatemia se basa principalmente en productos que contienen fosfato, como por ejemplo enemas, laxantes y suplementos nutricionales, y a la intoxicación por vitamina D, ya que esta aumenta la absorción de fosfatos a nivel intestinal. Sin embargo, otros medicamentos, incluyendo penicilina y algunos diuréticos, pueden inducir hiperfosfatemia como reacción adversa [93,94].

Conclusión

La concentración sérica de los electrolitos está regulada por un sistema complejo e integrado de hormonas, receptores y transportadores, por lo que una comprensión detallada de la fisiopatología de la homeostasis es esencial para diagnosticar con precisión cualquier condición que presente un paciente. Las alteraciones electrolíticas pueden ser inducidas por fármacos comúnmente prescritos por médicos de diversas especialidades, en pacientes admitidos a urgencias, en hospitalización, o en unidades de cuidados intensivos, o simplemente pueden ser el resultado del tratamiento de una patología crónica. Es por esto que el conocimiento de los trastornos electrolíticos secundarios al uso de medicamentos o como resultado de la toxicidad causada por otro tipo de sustancias, es de gran utilidad para todos los clínicos generales y especialistas que se pueden

Tabla 6. Fármacos y mecanismos subyacentes asociados a hipofosfatemia**Desplazamiento del fosfato extracelular a las células**

Alcalosis respiratoria aguda (intoxicación por salicilato, ventilación mecánica)

Administración de glucosa, fructosa, terapia de insulina, nutrición parenteral

Acción de catecolaminas: epinefrina, dopamina, salbutamol, derivados de xantina, hipotermia

Proliferación celular rápida por eritropoyetina y terapia con factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

Disminución de la absorción intestinal de fosfato

Antiácidos que se unen al fosfato

Aumento de la excreción urinaria de fosfato

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Diuréticos (hidroclorotiazida, indapamida, furosemida)

Teofilina, broncodilatadores, corticosteroides

Síndrome de Fanconi inducido por fármacos

Expansión de volumen (SIADH inducido por fármacos, administración de solución salina)

Bisfosfonatos

Estrógenos, mestranol

Aciclovir

Mesilato de imatimib

Hipofosfatemia resultante por más de un mecanismo

Acidosis metabólica inducida por fármacos

Alcohol

Fármacos que causan deficiencia o resistencia a la vitamina D: fenitoína, fenobarbital e intoxicación por acetaminofén

Administración intravenosa de hierro

enfrentar a este tipo de alteraciones en su práctica diaria.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado con recursos propios de la Universidad de Antioquia y el sistema general de regalías (BPIN 2020000100152).

Referencias

1. **Shrimanker I, Bhattarai S.** Electrolytes. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Acceso 10 de junio de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541123/>.
2. **Albalade-Ramón M, Alcázar-Arroyo R, De Sequera-Ortiz P.** Alteraciones del agua y del sodio. Trastornos del Agua. Disnatremias. In: Lorenzo V, López-Gómez JM, eds. Nefrología al día. Barcelona, España: Sociedad Española de Nefrología; 2019.
3. **Wahid-Bhat A, Wahid-Bhat B.** Prevalence of patient load with electrolyte abnormalities presenting to emergency department at a tertiary care hospital. *Int J Health Sci Res* 2020;10:19-23.
4. **Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A.** Diagnosis and management of disorders of body tonicity-hyponatremia and hypernatremia: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75:272-286. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014>.
5. **Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al.** Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipona-

- tremia. *Nefrología* 2017;37:370-380. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.021>.
6. **Liamis G, Milionis H, Elisaf M.** A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52:144-153. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.004>.
 7. **Gamboa-Arroyave JG.** Capítulo 12. Paciente con trastorno del sodio: puntos de buena práctica clínica. In: Espíndola-Fernández D, ed. *Memorias Medicina Interna 2020*. 20a ed. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2020. p. 107-113.
 8. **Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS.** The "ecstasy" hangover: hyponatremia due to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Urban Health* 2002;79:549-555. <https://doi.org/10.1093/jurban/79.4.549>.
 9. **Boulanger-Gobeil C, St-Onge M, Laliberté M, Auger PL.** Seizures and hyponatremia related to ethcathinone and methylone poisoning. *J Med Toxicol* 2012;8:59-61. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0159-1>.
 10. **Carter M, Abdi A, Naz F, Thabet F, Vyas A.** A mercury toxicity case complicated by hyponatremia and abnormal endocrinological test results. *Pediatrics* 2017;140:e20161402. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1402>.
 11. **Windpessl M, Schwarz C, Wallner M.** "Bowel prep hyponatremia": A state of acute water intoxication facilitated by low dietary solute intake: case report and literature review. *BMC Nephrology* 2017;18:54. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0464-2>.
 12. **Gallagher JJ, Branski LK, Williams-Bouyer N, Villarreal C, Herndon DN.** Chapter 12 -Treatment of infection in burns. In: Herndon DN, ed. *Total Burn Care*. 4th ed. London: W.B. Saunders; 2012. p. 137-156.e132. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2786-9.00012-6>.
 13. **Lodhi MU, Saleem TS, Kuzel AR, Khan D, Syed IA, Rahim U, et al.** "Beer Potomania" - A syndrome of severe hyponatremia with unique pathophysiology: Case studies and literature review. *Cureus* 2017;9:e2000. <https://doi.org/10.7759/cureus.2000>.
 14. **Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M.** A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus* 2009;2:339-346. <https://doi.org/10.1093/ndt-plus/sfp085>.
 15. **Scoggin C, McClellan JR, Cary JM.** Hypernatraemia and acidosis in association with topical treatment of burns. *Lancet* 1977;1:959. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)92263-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)92263-2).
 16. **Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL.** *Physiology, vasopressin*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Acceso 13 de julio de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526069/>.
 17. **Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS.** *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11e ed. New York, USA: McGraw-Hill Education; 2019. ISBN 978-1-259-85961-8.
 18. **Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn J-H, Kone BC.** Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med* 2009;150:619-625. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00008>.
 19. **Singh Rehan H, Hotha P.** Antimicrobial agents-induced hypokalemia: A possible causality association. *Indian J Crit Care Med* 2019;23:175-177. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23148>.
 20. **Veltri KT, Mason C.** Medication-induced hypokalemia. *PT* 2015;40:185-190.
 21. **Sears MR.** Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S322-328. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.129966>.
 22. **Gennari FJ.** Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339:451-458. <https://doi.org/10.1056/nejm199808133390707>.
 23. **Tajima Y.** Coffee-induced hypokalaemia. *Clin Med Insights Case Rep* 2010;3:9-13. <https://doi.org/10.4137/ccrep.s4329>.
 24. **Thongprayoon C, Petnak T, Kaewput W, Mao MA, Kovvuru K, Kanduri SR, et al.** Hospitalizations for acute salicylate intoxication in the United States. *J Clin Med* 2020;9:2638. <https://doi.org/10.3390/jcm9082638>.
 25. **Yang Q, Guo X, Liu D.** Hypokalemia caused by quetiapine and risperidone treatment in schizophrenia: A case report. *Shanghai Arch Psychiatry* 2018;30:204-206. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217168>.
 26. **Alexandridis G, Liberopoulos E, Elisaf M.** Aminoglycoside-induced reversible tubular

- dysfunction. *Pharmacology* 2003;67:118-120. <https://doi.org/10.1159/000067797>.
27. **Mohammadianpanah M, Omidvari S, Mosalaei A, Ahmadloo N.** Cisplatin-induced hypokalemic paralysis. *Clin Ther* 2004;26:1320-1323. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(04\)80177-2](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)80177-2).
 28. **Prasad DR.** Reduced levels of serum potassium and plasma cholinesterase in acute organophosphate poisoning: Possible predictive markers. *Asia Pac J Med Toxicol* 2014;3:68-72. <https://doi.org/10.22038/apjmt.2014.3046>.
 29. **Bhoelan BS, Stevering CH, van der Boog AT, van der Heyden MA.** Barium toxicity and the role of the potassium inward rectifier current. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:584-593. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.923903>.
 30. **Guzmán RM, Morales R, Otañez C, García-Dolores F.** Intoxicación y muerte por inhalación de tolueno: revisión de caso post-mortem. *Rev Mex Med Forense* 2020;5:1-10 <https://doi.org/10.25009/revmedforense.v5i1.2727>.
 31. **Watanabe R.** Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020;66:S31-36. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.31>.
 32. **Hunter RW, Bailey MA.** Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:2-11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz206>.
 33. **Ben-Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H.** Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf* 2014;37:677-692. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0196-1>.
 34. **Perazella MA.** Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000;109:307-314. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00496-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00496-4).
 35. **Hawboldt J, McGrath D.** Possible metoprolol-induced hyperkalemia. *J Pharm Pract* 2006;19:320-325. <https://doi.org/10.1177/0897190007300728>.
 36. **Martyn JA, Richtsfeld M.** Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006;104:158-169. <https://doi.org/10.1097/0000542-200601000-00022>.
 37. **Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M.** Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508. <https://doi.org/10.2215/cjn.04800908>.
 38. **Palmer BF.** Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-592. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035279>.
 39. **Momoniat T, Ilyas D, Bhandari S.** ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleve Clin J Med* 2019;86:601-607. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18024>.
 40. **Sharma J, Salhotra R.** Mannitol-induced intraoperative hyperkalemia, a little-known clinical entity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:546-547. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.101965>.
 41. **Imamura T, Matsuura Y, Nagoshi T, Ishikawa T, Date H, Kita T, et al.** Hyperkalemia induced by the calcium channel blocker, benidipine. *Intern Med* 2003;42:503-506. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.42.503>.
 42. **Ahmed F, Mohammed A.** Magnesium: The forgotten electrolyte: A review on hypomagnesemia. *Med Sci (Basel)* 2019;7:56. <https://doi.org/10.3390/medsci7040056>.
 43. **Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H.** Magnesium and human health: Perspectives and research directions. *Int J Endocrinol* 2018;2018:9041694. <https://doi.org/10.1155/2018/9041694>.
 44. **Gröber U.** Magnesium and drugs. *Int J Mol Sci* 2019;20:2094. <https://doi.org/10.3390/ijms20092094>.
 45. **Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, et al.** Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int* 2013;83:692-699. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.452>.
 46. **Perazella MA.** Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 2013;83:553-556. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.462>.
 47. **Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ.** Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia.

- J Clin Invest 2005;115:1651-1658. <https://doi.org/10.1172/jci24134>.
- 48. Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Zimmermann H, et al.** Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med* 2013;11:83. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-83>.
- 49. Petri M, Cumber P, Grimes L, Treby D, Bryant R, Rawlins D, et al.** The metabolic effects of thiazide therapy in the elderly: a population study. *Age Ageing* 1986;15:151-155. <https://doi.org/10.1093/ageing/15.3.151>.
- 50. Thebault S, Alexander RT, Tiel Groenestege WM, Hoenderop JG, Bindels RJ.** EGF increases TRPM6 activity and surface expression. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:78-85. <https://doi.org/10.1681/asn.2008030327>.
- 51. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Christensen S, Jonassen T, Daugaard G.** Magnesium and potassium homeostasis during cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:231-236. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0899-6>.
- 52. Chou CL, Chen YH, Chau T, Lin SH.** Acquired bartter-like syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Med Sci* 2005;329:144-149. <https://doi.org/10.1097/00000441-200503000-00007>.
- 53. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Qian Q.** Dymagnesemia in hospitalized patients: Prevalence and prognostic importance. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1001-1010. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.023>.
- 54. Liu M, Yang H, Mao Y.** Magnesium and liver disease. *Ann Transl Med* 2019;7:578. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.70>.
- 55. Yanagawa Y, Suzuki C, Imamura T.** Recovery of paralysis in association with an improvement of hypomagnesemia due to alcoholism. *Am J Emerg Med* 2011;29:242. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.028>.
- 56. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P.** Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54:506-528. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1408562>.
- 57. Todorovic T, Vujanovic D, Dozic I, Petkovic-Curcin A.** Calcium and magnesium content in hard tissues of rats under condition of subchronic lead intoxication. *Magnes Res* 2008;21:43-50.
- 58. Wakai E, Ikemura K, Sugimoto H, Iwamoto T, Okuda M.** Risk factors for the development of hypermagnesemia in patients prescribed magnesium oxide: a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* 2019;5:4. <https://doi.org/10.1186/s40780-019-0133-7>.
- 59. Eddleston M, Chowdhury FR.** Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:462-470. <https://doi.org/10.1111/bcp.12784>.
- 60. Singh Y, Joshi S, Satyawali V, Gupta A.** Acute aluminium phosphide poisoning, what is new? *Egypt J Intern Med* 2014;26:99-103. <https://doi.org/10.4103/1110-7782.145298>.
- 61. Abukurah AR, Moser AM, Jr., Baird CL, Randall RE, Jr., Setter JG, Blanke RV.** Acute sodium fluoride poisoning. *JAMA* 1972;222:816-817. <https://doi.org/10.1001/jama.1972.03210070046014>.
- 62. Weng YM, Chen SY, Chen HC, Yu JH, Wang SH.** Hypermagnesemia in a constipated female. *J Emerg Med* 2013;44:e57-60. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.09.004>.
- 63. Schwalfenberg GK, Genuis SJ.** The importance of magnesium in clinical healthcare. *Scientifica (Cairo)* 2017;2017:4179326. <https://doi.org/10.1155/2017/4179326>.
- 64. Walker P, Parnell S, Dillon RC.** Epsom salt ingestion leading to severe hypermagnesemia necessitating dialysis. *J Emerg Med* 2020;58:767-770. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.023>.
- 65. Société d'Exploitation des Salines de Salies-de-Béarn.** Licor madre: un concentrado de agua termal. Route de Samadet, Francia: Société d'Exploitation des Salines de Salies-de-Béarn; 2020. Acceso 01 de julio de 2020. Disponible en <http://www.sel-salies-de-bearn.com/es/produto/eaux-meres/#:~:text=Despu%C3%A9s%20de%20extraer%20la%20sal,magnesio%20y%20en%20varios%20oligoelementos>.
- 66. Jung H, Paik J, Kim J, Han S.** A case report of bittern intoxication. *J Emerg Trauma Shock* 2015;8:108-109. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.145426>.

- 67. Yu E, Sharma S.** Physiology, Calcium. StatPearls. Treasure Island (FL): Publishing StatPearls 2020. Acceso 02 de noviembre de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482128/>.
- 68. Toribio RE.** Disorders of calcium and phosphate metabolism in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2011;27:129-147. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.12.010>.
- 69. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M.** A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009;27:635-642. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0119-x>.
- 70. Cholist IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP.** The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984;310:1221-1225. <https://doi.org/10.1056/nejm198405103101904>.
- 71. Park DS, Vassilopoulou Sellin R, Tu S.** Estramustine-related hypocalcemia in patients with prostate carcinoma and osteoblastic metastases. *Urology* 2001;58:105. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01119-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01119-0).
- 72. Bansal N, Katz R, de Boer IH, Kestenbaum B, Siscovick DS, Hoofnagle AN, et al.** Influence of estrogen therapy on calcium, phosphorus, and other regulatory hormones in postmenopausal women: the MESA study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4890-4898. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2286>.
- 73. Louie KS, Erhard C, Wheeler DC, Stenvinkel P, Fouqueray B, Floege J.** Cinacalcet-induced hypocalcemia in a cohort of European haemodialysis patients: predictors, therapeutic approaches and outcomes. *J Nephrol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00686-z>.
- 74. Silva OL.** The not-so-harmless laxative. *Arch Intern Med* 1978;138:1067.
- 75. Do W-S, Park J-K, Park M-I, Kim H-S, Kim S-H, Lee D-H.** Bisphosphonate-induced severe hypocalcemia: A case report. *J Bone Metab* 2012;19:139-145. <https://doi.org/10.11005/jbm.2012.19.2.139>.
- 76. Wang Z, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE.** Interplay between vitamin D and the drug-metabolizing enzyme CYP3A4. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:54-58. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2012.09.012>.
- 77. Elisaf M, Liamis G, Liberopoulos E, Siamopoulos KC.** Mechanisms of hypocalcemia in alcoholic patients. *Nephron* 2001;89:459-460. <https://doi.org/10.1159/000046120>.
- 78. Hodgman M, Marraffa JM, Wojcik S, Grant W.** Serum calcium concentration in ethylene glycol poisoning. *J Med Toxicol* 2017;13:153-157. <https://doi.org/10.1007/s13181-017-0598-4>.
- 79. Bridwell RE, Carius BM, Tomich EB, Maddry JK.** Intentional toxic ingestion of sodium fluoride: A case report. *Cureus* 2019;11:e5025. <https://doi.org/10.7759/cureus.5025>.
- 80. Roy A, Taitelman U, Bursztein S.** Evaluation of the role of ionized calcium in sodium fluoroacetate ("1080") poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;56:216-220. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(80\)90292-6](https://doi.org/10.1016/0041-008X(80)90292-6).
- 81. McKee D, Thoma A, Bailey K, Fish J.** A review of hydrofluoric acid burn management. *Plast Surg* 2014;22:95-98.
- 82. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M.** Hypercalcemia, StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Acceso 04 de junio de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430714/>.
- 83. Skwarek A, Pachucki J, Bednarczuk T, Żurecka Z, Popow M, Kondracka A, et al.** Milk-alkali syndrome (MAS) as a complication of the treatment of hypoparathyroidism - A case study. *Endokrynol Pol* 2018;69:200-204. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0015>.
- 84. Lowe H, Cusano NE, Binkley N, Blamer WS, Bilezikian JP.** Vitamin D toxicity due to a commonly available "over the counter" remedy from the Dominican Republic. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:291-295. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1999>.
- 85. Belden TL, Ragucci DP.** Hypercalcemia induced by 13-cis-retinoic acid in a patient with neuroblastoma. *Pharmacotherapy* 2002;22:645-648. <https://doi.org/10.1592/phco.22.8.645.33207>.
- 86. Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED.** Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. *J Am Diet Assoc* 2005;105:119-121. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.10.006>.
- 87. Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, Landén M, Järhult J, Wallin G.** Lithium-associated hypercalcemia: Pathophysiology, prevalence,

- management. *World J Surg* 2018;42:415-424. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4328-5>.
- 88. Shrivastava B, Dipak N, Karajagi A, Doshi R.** Severe neonatal hypercalcemia secondary to aluminium toxicity. *Int J Contemp Pediatrics* 2017;5:254. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20175595>.
- 89. García-Martín A, Varsavsky M, Cortés-Berdonces M, Ávila-Rubio V, Alhambra-Expósito MR, Novo-Rodríguez C, et al.** Phosphate disorders and clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020;67:205-215. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.06.004>.
- 90. Shaker JL, Deftos L.** Calcium and phosphate homeostasis. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2018. Acceso 04 de julio de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279023/>.
- 91. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M.** Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM* 2010;103:449-459. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq039>.
- 92. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G.** Drug-induced hypophosphatemia: Current insights. *Drug Saf* 2020;43:197-210. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00888-1>.
- 93. Goyal R, Jialal I.** Hyperphosphatemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Acceso 03 de junio de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551586/>.
- 94. Streja E, Lau WL, Goldstein L, Sim JJ, Molnar MZ, Nissenson AR, et al.** Hyperphosphatemia is a combined function of high serum PTH and high dietary protein intake in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2013;3:462-468. <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.96>.