

Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



ARTIFICIAL: La Nueva Inteligencia y su Aplicación en Nefrología

Ángel Luis Martín de Francisco ^a

a Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

ÍNDICE

Introducción

Alteraciones de la concentración del calcio sérico:

Hipocalcemia

Etiología

Clínica

Diagnóstico

Tratamiento

Hipercalcemia

Etiología

Clínica

Diagnóstico

Tratamiento

Alteraciones de la concentración del fósforo sérico:

Hipofosfatemia

Etiología

Clínica

Diagnóstico

Tratamiento

Hiperfosfatemia

Etiología

Clínica

Diagnóstico

Tratamiento

Alteraciones de la concentración de magnesio

Hipomagnesemia

Etiología

Clínica

Diagnóstico

Tratamiento

Hipermagnesemia

Etiología

Clínica y Diagnóstico

Tratamiento

INTRODUCCIÓN

El calcio (Ca), el fósforo (P) y el magnesio (Mg) son elementos esenciales en muchos procesos biológicos, por lo que el mantenimiento de su homeostasis es esencial para la supervivencia [\[1\]](#).

Antes de pasar a analizar cada elemento, conviene recordar que la regulación de la homeostasis del Ca y P depende clásicamente de la acción de tres hormonas, llamadas "hormonas calciotropas": la hormona paratiroides (PTH), la 1,25 vitamina D o calcitriol (CTR) y la calcitonina (CT), que actúan sobre todo en tres lugares: intestino, hueso y riñón, y a las que se han unido recientemente las fosfatoninas, la más conocida de ellas el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) [\[2\]](#) que se comentarán más detalladamente.

PTH: hormona polipeptídica que se secreta por las glándulas paratiroides en respuesta a varios estímulos, siendo el principal el descenso del Ca plasmático, que es detectado por el receptor sensor de Ca (CaRS). La PTH secretada aumenta la calcemia mediante tres mecanismos: a) aumento de la reabsorción ósea, b) aumento de la absorción intestinal al aumentar el CTR y c) aumento de la reabsorción tubular de Ca en los túbulos distal y colector. En el riñón tiene una acción fosfatúrica, ya que disminuye la reabsorción tubular de

P. La secreción de PTH también está regulada a su vez por: 1) el CTR, que inhibe la síntesis de PTH y 2) el Mg que inhibe su síntesis en condiciones de hipocalcemia moderada [3] y 3) el P, de forma que la hiperfosfatemia la estimula.

CTR: es la forma activa de la vitamina D, y ejerce su acción uniéndose al receptor de la vitamina D (VDR). El VDR se encuentra en muchos tejidos, los implicados en la homeostasis del metabolismo fosfocalcico son:

El intestino: estimula la absorción de Ca y P.

En el riñón: aumenta la absorción tubular de Ca y P.

En el hueso: favorece la resorción ósea, aumentando la calcemia y fosforemia. Además, promueve maduración de monocitos hacia osteoclastos [4].

En las glándulas paratiroides, como se ha explicado antes, el CTR actúa sobre el VDR disminuyendo la síntesis de PTH.

La formación de CTR se estimula por la PTH e inhibe por FGF-23 y por la hiperfosfatemia que estimula la producción de FGF23.

CT: hormona polipeptídica sintetizada por las células C tiroideas. Inhibe la reabsorción ósea mediada por osteoclastos y como consecuencia de ello, disminuye el Ca sérico.

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23): Se trata de una fosfatonina, término que recoge a los factores inhibidores de la reabsorción renal de fosfato y además son reguladores del CTR. El FGF-23 es una de ellas, junto a sFRP-4, FGF-7 y la fosfoglucoproteína de la matriz extracelular (MEPE). El FGF23 es un proteína producida y secretada por los osteocitos y osteoblastos y forma parte del eje hueso-riñón; actúa como factor fosfatúrico y además inhibe el CTR (resultando en disminución de la absorción intestinal de fosfato) y regula la síntesis y secreción de PTH. Sus acciones se realizan por el extremo C-terminal y que se une a receptor FGF23R1-Klotho. La proteína klotho actúa como coreceptor aumentando la afinidad de FGF-23 por su receptor FGF-R1. El complejo FGFR1-klotho se encuentra en el túbulo renal, glándula paratiroidea y plexo coroideo.

Las acciones biológicas tienen lugar en varios órganos ([Figura 1](#)):

- 1) Inhibe la expresión de cotransportadores Na/P tipo II del túbulo proximal disminuyendo la reabsorción tubular de P y favoreciendo la eliminación de P por la orina.
- 2) Disminuye la concentración de CTR, suprimiendo su síntesis (disminuye la actividad de la 1-hidroxilasa) y aumentando su degradación estimulando la 24-hidroxilasa.
- 3) En la glándula paratiroidea disminuye la producción de PTH.

La ingesta de P, la PTH, el CTR y el Ca estimulan la síntesis de FGF23.

En la ERC, la concentración plasmática de FGF-23 está aumentada con el fin de aumentar la fosfaturia, pero con ello se suprime la síntesis de CTR. En las paratiroides hiperplásicas de la insuficiencia renal crónica existe una disminución de klotho y del FGFR1 y se reduce el efecto supresor del FGF23 sobre la producción de PTH. Hay que tener en cuenta que su efecto se debilita cuando existe hiperplasia de paratiroides porque disminuye la expresión de receptor de FGF23 y klotho [5].

Así FGF-23 es un factor central en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario.

La sFRP-4, MEPE y FGF-7 se expresan de manera abundante en tumores asociados a pérdida renal de fosfato y osteomalacia, aunque MEPE no se ha encontrado modifique la vitamina D.

ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DEL CALCIO SÉRICO

El Ca es uno de los elementos más abundantes en nuestro organismo [\[6\]](#) [\[7\]](#). Un adulto tiene 1,4 kg de Ca y el 99% se encuentra en el hueso. Desempeña un papel fundamental en numerosos procesos vitales como la función neuromuscular, la contractilidad cardiaca, la coagulación de la sangre, la mineralización del hueso y distintas acciones hormonales.

La concentración de Ca plasmático es entre 8,9 y 10,3 mg/dl; sin embargo, dentro de la célula la concentración de Ca es 10000 veces menor. El 40% del Ca plasmático está unido a proteínas, principalmente albúmina (por cada 1 g/l de descenso de albúmina, el Ca sérico total disminuye 0,8 mg/dl), por lo que en situaciones de disminución de las mismas debe ser corregido ([Calculadora on-line](#)). Evidencia reciente sugiere que en la mayoría de escenarios clínicos, el calcio no ajustado podría ser la alternativa práctica más confiable y concordante con el calcio iónico [\[8\]](#). Del resto, el 6% está unido a fosfatos, citrato y bicarbonato y el 54% es Ca iónico. El Ca iónico normal se sitúa entre 4,6-5,1 mg/dl.

Los cambios en el pH modifican el Ca iónico. Los hidrogeniones desplazan el Ca de la albúmina, de forma que una disminución del pH de 0,1 aumenta aproximadamente 0,1 meq/l la concentración de Ca iónico, mientras que la alcalosis disminuye el Ca libre ya que aumenta la unión de Ca a la albúmina. La concentración de Ca iónico puede corregirse en situaciones de alteración del equilibrio ácido-base mediante la siguiente fórmula [\[9\]](#):

$$\text{Ca iónico} = \text{Ca medido} \times [1 - 0,53 \times (7,40 - \text{pH medido})]$$

El balance de Ca normal se mantiene gracias a la acción integrada de las hormonas "calciotropas" en los órganos implicados en la regulación del mismo: el intestino, el hueso y el riñón. Es la calcemia por sí misma la que estimula el CaRS de la glándula paratiroides inhibiendo la secreción de PTH y en el asa de Henle aumentando la excreción renal de Ca. Cuando, por el contrario, el Ca desciende aumenta la secreción de PTH que estimula la reabsorción de Ca en túbulos distales y la actividad del enzima 1alfa-hidroxilasa renal, lo que incrementa la formación de CTR. El CTR favorece el transporte intestinal y renal de Ca. También ambas aumentan la movilización del Ca óseo. Estos efectos de la PTH y CTR restablecen la concentración de Ca. En presencia de hipercalcemia se produce una serie de fenómenos inversos en los que la elevación del calcio intersticial a nivel tubular activa el CaSR, que inhibe el ROMK. Esto atenúa el gradiente de voltaje transtubular, lo que reduce la reabsorción de calcio y aumenta la calciuria como parte de un círculo de retroalimentación para reducir el calcio sérico.

Intestino: Una dieta normal contiene 1 g de Ca/día, en condiciones normales se absorben 0,2-0,3 g, y 0,7-0,8 g se eliminan en las heces, es decir, solo se absorbe el 25% del Ca ingerido. La absorción de Ca puede ser trans o paracelular y tiene lugar en el duodeno y yeyuno. La vía transcelular es a través del canal de calcio TRPV6, canal de calcio que controla la absorción de calcio en los epitelios del intestino y el riñón. El CTR es la hormona más importante que controla la absorción de Ca (activando el canal), aunque otras hormonas como estrógenos, prolactina, hormona del crecimiento (GH) y PTH también estimulan la absorción, junto a la cantidad de Ca en la dieta [\[10\]](#).

Hueso: El Ca intercambiable del hueso contribuye a mantener la homeostasis extracelular de Ca. La PTH aumenta la liberación de Ca del hueso mientras la CT la disminuye, pero en humanos la CT influye poco. Metabolitos de la vitamina D tienen una acción permisiva en el hueso sobre el efecto calcémico de la PTH.

Riñón: Tiene un papel fundamental en la regulación inmediata de la calcemia, y a más largo plazo, donde también intervienen el hueso y el intestino. El Ca plasmático no unido a proteínas se filtra y el 70% se

reabsorbe en el túbulo proximal mediante procesos paracelulares ligados a la reabsorción de Na, existiendo un componente importante que es la claudina 2 [11]. La tasa de reabsorción de Ca se regula por la volemia, de forma que, si hay hipovolemia, aumenta la reabsorción. Un 20-25% del Ca filtrado se reabsorbe en la rama ascendente gruesa de Henle principalmente por vía paracelular en la que intervienen las claudinas 16 y 19 y el Ca es empujado por el potencial transtubular que se genera por exceso de cargas positivas en la luz de túbulo. La estimulación del receptor de Ca de la membrana basolateral disminuye el transporte de K a la luz tubular ello hace que las cargas positivas desciendan y por lo tanto disminuye el transporte de Ca al intersticio; además la estimulación del sensor de Ca por hipercalcemia disminuye la resorción de Na, aumenta la acidificación de lanolina y disminuye la resorción de agua en el túbulo colector, todo ello consigue disminuir la precipitación intratubular de calcio. En el túbulo distal (TD) se reabsorbe un 5-10% del Ca filtrado en un proceso transcelular y activo, con regulación hormonal (PTH, CTR, CT) y mediado por canales, proteínas y bombas específicas. Los mediadores del transporte son TRPV5 y TRPV6 apicales, que captan Ca desde la luz hasta el interior de la célula [12] [13]. Los diuréticos de asa aumentan las pérdidas urinarias de calcio, por disminución de la absorción de NaCl y el reciclaje de potasio que altera el gradiente que impulsa la reabsorción de Ca. Los diuréticos tiazídicos, por el contrario, causan hipocalciuria porque la disminución del volumen del líquido extracelular secundariamente aumenta la reabsorción de Na y de Ca en el túbulo proximal renal. Otras situaciones como la acidosis y la alcalosis metabólica disminuyen o aumentan la reabsorción de Ca en el túbulo distal, con cambios en TRPV5. Así la acidosis también se asocia a hipercalciuria y, si es prolongada, produce con frecuencia pérdida ósea y osteoporosis [14].

Proteínas novedosas asociadas al control renal del Ca son el klotho y la esclerostina. Klotho parece impedir la internalización de TRPV5 reduciendo así la perdida renal de calcio [15] [16].

La esclerostina es una glucoproteína que se produce en el osteocito que influye en la masa ósea y mediante una alteración en la síntesis de CTR, en la reabsorción renal de calcio: la ausencia de esclerostina se asocia a descenso de la excreción fraccional de calcio [17]. La esclerostina es sintetizada por los osteocitos y actúa inhibiendo la vía Wnt/-catenina. Niveles bajos de esclerostina conducen a una mayor formación ósea y una reducción de la calciuria, y niveles altos de esclerostina se asocian con la osteoporosis [18].

HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia se define por una concentración sérica de Ca total por debajo del límite inferior de la normalidad (8,5 mg/dl ó 2,1 mmol/l) y en el caso del Ca iónico 4,6 mg/dl o 1,15 mmol/l.

Antes de diagnosticar una hipocalcemia debemos asegurarnos de la existencia de cifras normales de albúmina, ya que el descenso de 1 g/dl de albúmina se acompaña de un descenso de 0,8 mg/dl de Ca. Para asegurarnos, corregiremos el Ca por la albúmina. No obstante, la correlación entre el calcio total no ajustado e iónico parece ser más alta que la correlación entre el calcio ajustado por albumina sérica y el Ca iónico sobre todo si el ajuste se realiza por la fórmula de Payne [19]. Otras formulas como la de Pekar [20] parecen tener mejor correlación aunque su aplicabilidad es menos práctica ya que el ajuste incluye la utilización del pH, función renal y albumina. Por tanto, si es posible, debemos medir el Ca iónico. Si no está disponible la evidencia actual sugiere que se puede trabajar con Ca no ajustado sobre todo en el contexto de hipoalbuminemia que puede incrementar la probabilidad de clasificar falsamente a un paciente como normocalcémico [8].

Ya se han comentado previamente los mecanismos de regulación de la homeostasis del Ca. A modo de resumen, cuando disminuye el Ca iónico, de forma casi inmediata se produce un aumento de la secreción de PTH que restaurará la calcemia por tres mecanismos: a) disminución de la excreción urinaria de Ca, por aumento de la reabsorción de Ca en el túbulo distal; b) aumento de la absorción intestinal de Ca mediada por un aumento en la producción de CTR y c) aumento de la resorción ósea.

Etiología

La causa más frecuente de disminución de la concentración plasmática de Ca total es la hipoalbuminemia.

Según el mecanismo fisiopatológico podemos dividir las causas de la hipocalcemia en dos grandes grupos: las causadas por una secreción de PTH insuficiente para normalizar el Ca sérico (hipoparatiroidismo) y en las que existe una producción normal o elevada de PTH ([Tabla 1](#)).

Disminución de la producción o actividad de la PTH

Es distintivo de esta situación la asociación de hipocalcemia e hiperfosfatemia. Aunque la hipocalcemia estimula la producción de CTR, puede no estar elevado porque la elevación de P (que se acompaña de aumento de FGF23) y el descenso de PTH actúan disminuyendo su síntesis.

Hipoparatiroidismo

La secreción de PTH está disminuida debido a la destrucción de la glándula paratiroidea (postquirúrgica, autoinmune), a un desarrollo anómalo o a una alteración en la producción y secreción de PTH. Podemos resumir las causas de hipoparatiroidismo en hereditarias o adquiridas.

Hereditario

Se han descrito al menos cuatro mutaciones diferentes que afectan a los genes de la PTH o a los genes responsables del desarrollo de las glándulas paratiroides, ligados a X o de herencia autosómica recesiva. Todos están presentes en el periodo neonatal y cursan con hipocalcemia severa. El hipoparatiroidismo hereditario puede ser aislado, sin afectación de otros órganos, o formar parte de un síndrome congénito complejo, como es el caso del Síndrome de DiGeorge, que cursa además con anomalías cardíacas, faciales y desarrollo anormal del timo. Otras formas alteran la regulación de la secreción de PTH con mutaciones que modifican la conversión de preproPTH en PTH, o mutaciones en el receptor del sensor de Ca (CaRS). Las mutaciones que activan el receptor disminuyen su set-point y la PTH no se libera con las calcemias habituales. Es un hipoparatiroidismo autosómico dominante que puede ser asintomático y diagnosticarse en adultos

Adquirido [\[21\]](#)

Quirúrgico: Es la causa más frecuente. Se produce por la extirpación o daño inadvertido de las paratiroides durante la cirugía de tiroides, por la extirpación excesiva de tejido paratiroideo en la cirugía del hiperparatiroidismo o en cirugías radicales de tumores de cabeza y cuello. En enfermos con hiperparatiroidismo secundario y primario con osteítes fibrosa, la disminución de los niveles de PTH después de la paratiroidectomía puede producir hipocalcemia incluso con concentraciones normales de PTH. En estos casos la hipocalcemia es debida a que la cantidad de Ca que está siendo incorporada al hueso es mayor de la que se absorbe por el intestino. En un 20-50% de los sujetos sometidos a paratiroidectomía puede observarse hiperpotasemia. La edad, el potasio pre-operatorio, el género masculino y pacientes con enfermedad renal crónica parecen presentar un mayor riesgo de hipercalemia acompañando hipocalcemia post-paratiroidectomía [\[22\]](#).

Radiación de las paratiroides tras tratamiento con yodo radiactivo.

Autoinmune: Se produce por la destrucción de las glándulas paratiroides mediado por mecanismo autoinmune. Aparece en el síndrome autoinmune poliglandular tipo I asociado a candidiasis mucocutánea e insuficiencia suprarrenal.

Infiltración de las paratiroides: la hemosiderosis o hemocromatosis son causa infrecuente de hipoparatiroidismo, al igual que la posible afectación de las paratiroides por metástasis generalizadas.

Alteraciones del Mg [23]: La hipomagnesemia severa crónica (1mg/dl) produce un defecto funcional de la secreción de PTH y una disminución de la respuesta del hueso a la acción de la PTH, mediado por una depleción intracelular de Mg. Esto puede parecer paradójico ya que en sujetos normales una disminución aguda del Mg estimula la secreción de PTH. La reposición de Mg corrige el problema con rapidez.

Aumento de la producción o actividad de la PTH

En estos casos la PTH está aumentada en respuesta a la hipocalcemia, en un intento de movilizar el Ca desde el riñón y el hueso y aumentar la producción de CTR.

Déficit de vitamina D [24]

La disminución de la producción o acción de la vitamina D es una causa frecuente de hipocalcemia que se acompaña de hipofosforemia. Algunos factores predisponentes al déficit nutricional de vitamina D son: prematuridad, fases de rápido crecimiento óseo, falta de exposición a luz, malabsorción o cirugía intestinal y enfermedad hepatobiliar. Además de hipocalcemia, la deficiencia crónica de vitamina D produce raquitismo en niños, y osteomalacia y reducción de la densidad ósea en adultos.

Diferentes estados de malabsorción producen deficiencia de vitamina D e hipocalcemia: gastrectomía con gastroyeyunostomía, by-pass duodenal, eliminación de grasa en la dieta, enfermedad hepatobiliar, insuficiencia pancreática, esprue, resección intestinal para tratamiento de obesidad, enfermedad de Crohn y diarrea crónica. En estas situaciones puede producirse hipomagnesemia que empeore la hipocalcemia.

En el síndrome nefrótico [25] existen pérdidas de la proteína sérica que transporta la vitamina D. La disminución de la hidroxilación tanto hepática (25-hidroxilación) como renal (1-hidroxilación) produce disminución de 25(OH) vitamina D y de CTR. La insuficiencia renal [26] es el ejemplo clásico de déficit de CTR.

Resistencia a la acción de la vitamina D

Raquitismo dependiente de vitamina D [27]: se trata de dos síndromes poco frecuentes de herencia autosómica recesiva. En el tipo I existe un defecto en la actividad de la enzima 1alfa-hidroxilasa en el riñón responsable de la conversión de 25(OH) vitamina D en 1-25(OH)vitamina D o Calcitriol (CTR). Además de hipocalcemia existe disminución de absorción intestinal de P con hipofosfatemia, hiperparatiroidismo y raquitismo con elevación de la fosfatasa alcalina. Estos enfermos necesitan tratamiento con CTR. El tipo II consiste en un defecto del receptor de vitamina D, los niveles de CTR son elevados, pero no ejercen su acción sobre las células diana.

Resistencia a la acción de la PTH

Pseudohipoparatiroidismo [28] [29]: Es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada. Descrito por primera vez por Albright en un grupo de pacientes que además de las alteraciones mencionadas presentaban defectos esqueléticos. Consiste en un defecto de la unión de la PTH a su receptor y/o defecto en la proteína G del receptor que impide la transmisión de las señales intracelulares. Estos enfermos tienen estatura baja, cara redonda y anomalías esqueléticas (braquidactilia). Se han descrito varios subtipos, cada uno con sus propias características.

Pérdida de calcio de la circulación:

Hiperfosfatemia severa [30] [31]: la hipocalcemia se produce porque la hiperfosfatemia precipita el Ca, fundamentalmente en el hueso y también en tejidos extraóseos, y porque se inhibe la producción de CTR. Esto puede observarse en situaciones de destrucción celular importante, como la rabdomiolisis y el tratamiento de ciertas enfermedades malignas linfoproliferativas, en la insuficiencia renal o si se produce un aporte masivo de fósforo (administración oral o enemas).

Pancreatitis: induce hipocalcemia por precipitación de Ca en las áreas de necrosis.

Otras causas

Alcoholismo crónico [32]: Es de origen multifactorial: CTR descendido, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, malabsorción intestinal, alcalosis y pancreatitis aguda. Además, la intoxicación aguda de alcohol disminuye la secreción de PTH.

Hipocalcemia del neonato [33]: Se atribuye a retraso de desarrollo de las paratiroides, aunque también suelen influir otros factores como hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia o deficiencia de vitamina D.

Fármacos: además de los fármacos detallados en la (Tabla 1), también los que inducen hipomagnesemia pueden causar hipocalcemia. La trasfusión de sangre tratada con citrato es una causa infrecuente de hipocalcemia, aunque se ha descrito en trasfusiones masivas. Los fármacos anticonvulsivantes [34] pueden producir hipocalcemia al aumentar la capacidad de la célula hepática de convertir los metabolitos activos de la vitamina D en inactivos. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre RANKL inhibiendo la diferenciación del osteoclasto, lo que puede producir hipocalcemia en pacientes con situaciones predisponentes como casos con una PTH elevada. Los medios de contraste basados en gadolinio (gadodiamida y gadoversetamida) pueden producir pseudohipocalcemia ya que interfieren con los métodos colorimétricos de medición de Ca séricos [35].

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia son muy variadas, desde la ausencia completa de síntomas y detección en un análisis rutinario, hasta situaciones que pueden comprometer la vida. La severidad de los síntomas está en relación con el grado de hipocalcemia y la rapidez con que se produjo [36].

Neuromuscular y sistema nervioso central [37] [38]: Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la irritabilidad neuromuscular que causa la hipocalcemia: parestesias, tetania, signos de Chvostek (contracción de músculos faciales en respuesta a la percusión del nervio facial con los dedos) y de Trouseau (espasmo carpopedal después de mantener inflado el manguito de presión arterial durante tres minutos por encima de la presión sistólica). Aunque estos dos signos no son específicos revelan la existencia de una tetania latente. La tetania es infrecuente con Ca ionizado superior a 4,3 mg/dl (1,1 mmol/l), que generalmente se corresponden con concentraciones de Ca total de 7 ó 7,5 mg/dl (1,8 a 1,9 mmol/l). En casos de hipocalcemia extrema puede producirse espasmo laríngeo. Otros síntomas son: debilidad de musculatura proximal, aumento de la presión intracranal con papiledema, convulsiones, manifestaciones extrapiramidales, depresión, ansiedad, inestabilidad emocional, confusión y psicosis.

Cardiovascular [39]: La hipocalcemia severa puede afectar la contracción del músculo cardíaco y producir insuficiencia cardiaca congestiva. Además, en situación de hipocalcemia la digoxina es menos efectiva. El calcio es determinante en la duración del potencial de acción, de modo que la duración del segmento ST es inversamente proporcional a la concentración de calcio en plasma.

En presencia de hipocalcemia, en el electrocardiograma podemos encontrar que el segmento ST y el intervalo QT están prolongados, siendo estos cambios habitualmente las únicas alteraciones y menos frecuentes los

cambios de la onda T, que son inespecíficos. No hay que olvidar que puede existir hipocalcemia grave sin cambios electrocardiográficos ([Figura 2](#)).

Gastrointestinal: dolor abdominal (retortijones).

Otra sintomatología: En niños con hipoparatiroidismo se puede observar hipoplasia dental, cataratas bilaterales, piel seca, y eczema.

Diagnóstico

Primero es necesario confirmar que se trata de una verdadera hipocalcemia, es decir, descartar una bajada espuria por hipoalbuminemia, mediante la corrección del Ca para la albúmina ([calculadora on-line](#)), y tras considerar las posibles modificaciones del Ca iónico si existen alteraciones en el equilibrio ácido base. Posteriormente se realizará una historia clínica detallada y exploración física buscando datos que apunten hacia la etiología ([Tabla 1](#)).

Si el diagnóstico no es obvio por la historia y exploración, o si requiere confirmación, se deben realizar otras determinaciones analíticas: Creatinina, P y Mg séricos, PTH, 25(OH) vitamina D, CTR, fosfatasa alcalina, amilasa y excreción urinaria de Ca y Mg.

La PTH es la determinación que orientará el diagnóstico diferencial ([Figura 3](#)), pero para interpretarla correctamente las medidas del Ca y PTH deben ser simultáneas. La hipocalcemia es el estímulo más potente para la secreción de PTH, por lo tanto, una baja concentración de PTH o incluso normal, en presencia de hipocalcemia, apoya el diagnóstico de hipoparatiroidismo.

La hipomagnesemia es una causa frecuente de hipocalcemia. Cifras de Mg inferiores a 1 mg/dl (0,8 mEq/l) sugieren que ésta sea la causa de la hipocalcemia. El P si está elevado, sugiere hipoparatiroidismo, mientras que cifras bajas apoyarán el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario. La determinación de 25(OH) vitamina D y CTR sirven para identificar el déficit de vitamina D como causa de la hipocalcemia. La ([Tabla 2](#)) recoge un resumen de los datos bioquímicos para diagnóstico.

De las otras determinaciones que pueden ayudar en el diagnóstico de hipocalcemia, la fosfatasa alcalina se eleva en el hiperparatiroidismo 2º y metástasis osteoblásticas; la amilasa se encuentra elevada en las pancreatitis y el Ca en orina disminuye en el hipoparatiroidismo. En los casos asociados al uso de citrato, como la terapia renal sustitutiva continua o trasfusiones masivas, el ratio Ca total/Ca iónico puede sugerirnos la acumulación de citrato. Los cambios en el GAP aniónico también pueden sugerir acumulación de citrato ya que este actúa como anión no contabilizado que incrementa en GAP aniónico [\[40\]](#).

Tratamiento

El tratamiento depende de la gravedad de la hipocalcemia y de la presencia o ausencia de síntomas, de forma que podemos distinguir un tratamiento agudo y otro crónico [\[41\]](#). La ([Tabla 3](#)) incluye los compuestos de Ca, vitamina D y Mg más utilizados.

Agudo: si existen síntomas de hipocalcemia se debe administrar Ca intravenoso: gluconato cálcico o cloruro cálcico al 10%, este último tiene mayor concentración de Ca, pero si se utiliza debe infundirse a través de una vía central porque produce irritación en la pared venosa. Por ello, habitualmente se utilizan una/dos ampollas de gluconato cálcico al 10% (90-180 mg) diluidas en 50 ml de glucosa al 5% o salino 0,9% (no mezclar nunca con bicarbonato porque precipita) durante un periodo de al menos 10 minutos con el fin de evitar arritmias, sobre todo si el enfermo está tratándose con digoxina. Despues mantener la infusión de Ca 1-2 mg/Kg/hora monitorizando el Ca sérico cada 6 h. La idea es hacer desaparecer los síntomas más que corregir totalmente la hipocalcemia. Es necesario reponer Mg en los casos de hipomagnesemia. En casos de

hipocalcemia en enfermos con fracaso renal agudo (FRA) debido a rabdomiolisis es necesario ser cauto en la corrección de la hipocalcemia ya que el Ca administrado se deposita en el tejido muscular lesionado y cuando recupera función renal puede aparecer hipercalcemia debida a la movilización del Ca que previamente se había depositado.

Crónico [42]: Se basa en corregir la causa que produce la hipocalcemia, p. ej., la hipomagnesemia o el déficit de vitamina D. El tratamiento principal para la disfunción paratiroides primaria o la resistencia a la acción de la PTH son los suplementos de Ca y vitamina D. El tratamiento con teriparatida (rhPTH(1-34)) es útil para disminuir la dosis de Ca y vitamina D y puede ser útil en la prevención de los efectos a largo plazo del hipoparatiroidismo [43].

Debe incrementarse el Ca hasta concentraciones en el rango bajo de la normalidad (9 mg/dl) para prevenir hipercalciuria y el peligro de nefrolitiasis y nefrocalcinosi.

El Ca oral se inicia con dosis de 1000 mg de Ca elemento al día y después se ajusta en función de la respuesta. Se pueden utilizar distintos compuestos de Ca ([Tabla 3](#)) y hay que recordar que la cantidad de Ca elemental depende de la sal: 40% en carbonato, 36% en cloruro, 12% en lactato y 8% en gluconato. Si el paciente presentase hipomagnesemia se puede utilizar la asociación de acetato cálcico con carbonato de Mg.

Existen diferentes compuestos de vitamina D ([Tabla 3](#)). La mayoría de ellos tardan en normalizar el Ca y su efecto no desaparece hasta semanas después de haber cesado su administración. El CTR oral actúa en días y su efecto calcémico desaparece después de 3-6 días. Se puede empezar con una dosis de 0,5 mcg de CTR diariamente, medir el Ca sérico después de varios días y aumentar la dosis si es necesario, rara vez se requieren dosis mayores de 1,5-2 mcg /día. La excreción de Ca en orina debe medirse cada 4-6 meses y no debe superar 250 mg/24 h. Si existe hipercalciuria a pesar de calcemias bajas conviene utilizar tiazidas que disminuyen la excreción renal de Ca. De los fármacos comentados, el paricalcitol autorizado en la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica (ERC) se comenta con detalle en otro capítulo ([Alteraciones del metabolismo mineral](#)).

La 25(OH) vitamina D, en sus distintas formas de vitamina D nativa, se utiliza si los niveles están descendidos. Aunque no existe una pauta universal, se puede iniciar el tratamiento con 400-800 U /día ó 16.000 U (2-4 semanas) [\[44\]](#) [\[45\]](#).

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia se define por una concentración sérica de Ca total por encima del límite superior de la normalidad ($>10,5$ mg/dl ó 2,6 mmol/l) y en el caso del Ca iónico $>5,6$ mg/dl ó 1,30 mmol/l.

La hipercalcemia es un problema clínico relativamente frecuente, se detecta en un 0,05-0,6% de la población general, y en el 0,6-3,6% de los enfermos hospitalizados.

Etiología

Se produce como consecuencia de un exceso de resorción ósea, una absorción intestinal aumentada de Ca o una disminución de la excreción renal de Ca [\[46\]](#). La causa más frecuente de hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario (54%) y en enfermos hospitalizados los tumores (50%). La suma de ambas patologías origina más del 90% de las hipercalcemias ([Tabla 4](#)). Clínicamente, para diferenciar causas tumorales del hiperparatiroidismo primario, las hipercalcemias de origen tumoral son usualmente más severas con sintomatología asociada a la hipercalcemia en comparación con el hiperparatiroidismo primario.

Aumento de la resorción ósea

-Hiperparatiroidismo primario [47] [48]: El exceso de PTH produce activación de los osteoclastos que aumentan la resorción ósea. Pero además de liberar Ca del hueso y disminuir la excreción renal de Ca, la PTH estimula la producción renal de CTR, que aumenta la absorción intestinal de Ca. Suele cursar con hipercalcemias ligeras o moderadas (Ca plasmático 11 mg/dl ó 2,75 mmol/L, e incluso con cifras de Ca en el límite superior de la normalidad con hipercalcemia intermitente. Los niveles de fosfatemia son bajos porque la PTH elevada produce fosfaturia.

El 85 % de los enfermos con hiperparatiroidismo primario tienen adenoma, el 15 % hiperplasia y el 1 % carcinoma. El hiperparatiroidismo primario se puede asociar a otras alteraciones endocrinas (enfermedades hereditarias autosómico dominante): adenomatosis endocrina múltiple (MEA) que se dividen en: tipo I, asociado a tumores pituitario y pancreáticos y tipo II, asociado a feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides. El hiperparatiroidismo primario se observa con frecuencia en enfermos que han recibido radioterapia a nivel del cuello.

-Tumores [49] [50] [51]: Un 10-20% de los enfermos con tumores tienen hipercalcemia. Habitualmente presentan cifras de Ca superiores a 13 mg/dl (3,25 mmol/L). Los cánceres de pulmón, cabeza, cuello, esófago, mama y riñón son los más frecuentemente implicados, seguidos de las neoplasias hematopoyéticas, sobre todo el mieloma.

La hipercalcemia puede producirse por mecanismos distintos. Los principales son: a) invasión directa (metástasis- resorción ósea) y b) factores humorales liberados por células tumorales como el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), factores de crecimiento tumoral o activadores de osteoclastos, prostaglandinas, CTR, factor de necrosis tumoral e incluso PTH. El factor patogénico más común es el PTHrP, que actúa sobre los mismos receptores de la PTH nativa y que puede cuantificarse mediante radioimmunoensayo específico, siendo más frecuente en tumores de cabeza, cuello, esófago, cérvix, pulmón, riñón, ovario y endometrio. Los que tienen una acción local que producen activadores del osteoclasto suelen ser mielomas o linfomas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF-alfa). Entre los tumores que secretan directamente PTH se encuentra el de ovario. Finalmente, los linfomas pueden causar hipercalcemia produciendo CTR.

-Inmovilización: El mecanismo no es totalmente conocido, parece ser que los osteoblastos se activan con la presión que se ejerce (peso) sobre el hueso y con el ejercicio físico; por lo tanto la velocidad de resorción ósea en el reposo es mayor que la de formación ósea.

-Hipertiroidismo [52]: Hasta el 20% de los pacientes hipertiroides presentan cifras elevadas de calcemia sin llegar a ser llamativas ni producir síntomas en la mayoría de los casos. Esta elevación se debe fundamentalmente al aumento de la resorción ósea que produce en el hipertiroidismo, posiblemente mediada por la T3 y T4.

-Intoxicación por vitamina A o de su análogo [53], el ácido cis-retinoico.

-Postransplante renal: Puede observarse una elevación de la calcemia si el enfermo mantiene niveles elevados de PTH.

Aumento de la absorción intestinal de calcio:

-Intoxicación exógena por vitamina D [54]: Tanto el aumento de 25(OH) vitamina D como CTR pueden producir hipercalcemia por el aumento de la absorción intestinal de Ca y también por aumento de la resorción ósea. No está claro el nivel de 25(OH)D a partir del cual se puede presentar la hipercalcemia pero se ha sugerido que la intoxicación por vitamina D se presenta con valores superiores a 150 ng/mL [55]. La intoxicación por vitamina D puede ocurrir por consumo excesivo de suplementos tipo colecalciferol, ergocalciferol o el uso tópico de análogos de la vitamina D tipo calcipotriol utilizado para el tratamiento de la

psoriasis [56]. La hipercalcemia asociada al uso de estos suplementos suele tardar más tiempo en corregirse dado la vida media más prolongada de estos compuestos.

-Granulomatosis: Los macrófagos del granuloma contienen la enzima 1-hidroxilasa que convierte la 25(OH) vitamina D en CTR (1,25 (OH) Vitamina D) que causa hipercalcemia. Las enfermedades granulomatosas que más frecuentemente se asocian a hipercalcemia son la sarcoidosis y la tuberculosis.

-Síndrome de leche y alcalinos [57]: Debido a la ingesta de gran cantidad de Ca (>5g/día) y alcalinos; esta circunstancia puede ocurrir en enfermos con úlcera péptica.

-Acromegalía: Niveles elevados de hormona del crecimiento estimulan la producción de CTR.

Disminución de la eliminación renal de Ca por mutaciones del CaRS

-Hipercalcemia-hipocalciuria familiar [58]: es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que consiste en una mutación del CaRS renal y de las paratiroides, que identifica la calcemia normal o elevada como baja. En estos enfermos existe un aumento de la reabsorción tubular de Ca y un defecto de inhibición de la secreción de PTH en situación de hipercalcemia. Se suele encontrar un calcio urinario bajo con Ca plasmático alto-normal y PTH normal o moderadamente elevada. La excreción fraccional de Ca es mayor que la del hiperparatiroidismo primario.

-Hiperparatiroidismo severo del neonato: es la forma homocigótica de la hipercalcemia-hipocalciúrica familiar. El recién nacido presenta hiperparatiroidismo severo que requiere paratiroidectomía.

Fármacos [59] [60] [61]

-Diuréticos tiazídicos: producen un aumento de la reabsorción de Ca en el túbulo renal, y como consecuencia tienen un efecto hipocalciúrico. Por ello son útiles en el tratamiento de la hipocalciuria.

-Litio: En presencia de litemias elevadas se necesitan concentraciones más altas de Ca para inhibir la secreción de PTH.

-Metabolitos de la vitamina D: 25 (OH) vitamina D, CTR y otras formas de vitamina D activa. La publicación reciente de varios estudios observacionales que sugieren que la vitamina D puede tener efectos beneficiosos extraóseos [62] [63] [64] como disminución de la mortalidad, riesgo cardiovascular e infecciones, conlleva un aumento de la administración de vitamina D, y con ello mayor riesgo de hipercalcemia [65].

Otras

-Rabdomiólisis y recuperación del FRA: Puede producirse hipercalcemia como consecuencia de la movilización del Ca previamente depositado en tejidos blandos; especialmente en la recuperación del FRA 2º a rabdomiólisis y sobre todo si han recibido Ca durante el periodo del FRA.

-Feocromocitoma: El exceso de catecolaminas estimulan la secreción de PTH y aumentan directamente la resorción ósea. Además, enfermos con feocromocitoma pueden producir el PTHrP.

Clínica

El espectro de síntomas es amplio, desde estar asintomático hasta producir coma con peligro inminente de muerte. En general depende de la rapidez con la cual se ha incrementado el Ca sérico y del grado de hipercalcemia.

Sistema nervioso central: Los síntomas más frecuentes son la ansiedad, depresión, alteraciones del comportamiento y de la memoria. También pueden producirse alteraciones más severas como disartria, confusión, convulsiones, letargia e incluso coma, sobretodo con Ca sérico >14 mg/dL La presencia de sintomatología es típica en pacientes mayores o en quienes el incremento en las cifras de Ca ha sido súbito [\[66\]](#).

Sistema nervioso periférico: debilidad muscular y disminución de los reflejos osteotendinosos.

Aparato gastrointestinal: las más frecuentes son el estreñimiento, las náuseas y los vómitos consecuencia de la disminución de motilidad intestinal. La pancreatitis se observa con relativa frecuencia en las hipercalcemias agudas, debido al depósito de Ca en los conductos pancreáticos y la activación intrapancreática del tripsinógeno [\[67\]](#).

Cardiovascular: En la hipercalcemia, el segmento ST está acortado o ausente y la duración del intervalo QT corregido (QTc) está disminuido, siendo inversamente proporcional a la concentración sérica de calcio. Cuando la hipercalcemia es muy grave, la onda T parece surgir justo al final del QRS. En hipercalcemias graves pueden aparecer ondas de Osborn (onda J) [\(Figura 2\)](#). Las arritmias cardiacas son poco frecuentes, aunque se han descrito fibrilación ventricular y bloqueos AV. Puede producirse hipertensión arterial porque aumenta el tono de la musculatura lisa del vaso. Si la hipercalcemia es crónica se pueden producir calcificaciones valvulares, al igual que en pulmón y arterias.

Renal y alteraciones electrolíticas: La manifestación renal más importante es la poliuria, consecuencia de la disminución de la capacidad de concentración de la orina en el túbulo distal por resistencia a la acción de la arginina-vasopresina [\[68\]](#). La hipercalcemia aumenta las pérdidas renales de sodio y agua, produciendo disminución del volumen extracelular, que a su vez puede disminuir el filtrado glomerular (FG). El riñón ajusta la eliminación de Ca urinario a la concentración plasmática, de forma que en la hipercalcemia severa la filtración glomerular de Ca supera la reabsorción tubular y se produce hipercalciuria.

El Ca también disminuye el FG directamente porque disminuye el flujo sanguíneo renal y el coeficiente de filtración glomerular. Es importante tener presente que cuando el FG disminuye, se filtra menos Ca y aumenta más el Ca plasmático.

La hipercalcemia puede provocar otros trastornos:

Consecuencias de la poliuria y perdida de Na: alcalosis metabólica por contracción (por pérdida de volumen), hipopotasemia e hipomagnesemia.

Acidosis metabólica por bicarbonaturia en el hiperparatiroidismo.

De forma aguda puede producir focos de necrosis tubular.

De forma crónica: nefrocalcinosis, litiasis renal, diabetes insípida nefrogénica en más del 20 % de los pacientes, acidosis tubular renal tipo 1 o distal.

Insuficiencia renal dependiendo de su severidad y duración. En la mayoría de los casos se trata de un FRA funcional en el que la disminución del FG está mediado por la vasoconstricción y contracción de volumen inducidos por la natriuresis. En las formas crónicas puede existir ERC por nefrocalcinosis, por ejemplo, en la sarcoidosis.

Otros efectos:

Calcificaciones metastásicas: Queratopatía, síndrome de ojo rojo, calcificación conjuntival, calcificación vascular y pulmonar, prurito.

El hiperparatiroidismo produce osteítis fibrosa y anemia. También se pueden observar artralgias y condrocalcinosi

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es difícil ya que la sintomatología es generalmente poco específica y con frecuencia se realiza de forma casual, en un análisis sanguíneo de rutina o motivado por la clínica de la enfermedad causal. Si se trata de una única determinación sin síntomas sugerentes de hipercalcemia, antes de iniciar el diagnóstico etiológico debe confirmarse el resultado, descartando una pseudohipercalcemia en la que el Ca ionizado es normal, pero la cifra de Ca total está aumentada debido a un aumento de las proteínas. Por lo tanto, si la albúmina no es normal, se debe corregir el Ca ([calculadora on-line](#)).

Como en toda alteración electrolítica, es importante en primer lugar conocer la cronología, para ello deben revisarse los análisis previos si están disponibles y realizar una historia clínica detallada que recoja antecedentes que nos sugieran una etiología y los tratamientos recibidos ya que los fármacos son causa frecuente de hipercalcemia. Por ello realizaremos una anamnesis cuidadosa preguntando por la medicación que toma (tanto los fármacos prescritos como los que no lo son), ya que no es infrecuente el uso oculto o subrepticio de Ca o suplementos vitamínicos.

Una vez descartados los fármacos, el objetivo del diagnóstico diferencial es identificar si la hipercalcemia está mediada por la PTH, por lo que el siguiente paso es medir la PTH circulante ([Figura 4](#)). Si la PTH está elevada, muy probablemente se trate de un hiperparatiroidismo primario. Si la PTH está disminuida y no se ha llegado al diagnóstico con la historia clínica, deben medirse los metabolitos de la vitamina D, 25(OH) vitamina D y CTR para descartar intoxicación. Aunque la concentración de 25(OH) vitamina D a partir de la cual se desarrolla hipercalcemia no está definida, la mayoría de los autores consideran intoxicación concentraciones superiores a 150 ng/ml. El CTR puede estar elevado por la administración exógena o bien por producción extrarrenal en enfermedades granulomatosas o linfomas. La otra causa de hipercalcemia con PTH normal es que exista PTHrp, producido por un tumor o, si también es normal, habrá que realizar otras determinaciones como un proteinograma para descartar un mieloma, o TSH y vitamina A para descartar hipertiroidismo e intoxicación por vitamina A respectivamente. La ([Tabla 5](#)) recoge un resumen de elementos diagnósticos útiles.

La excreción urinaria de Ca puede orientar al diagnóstico ([calculadora on-line](#)). Estará aumentada o normal en el hiperparatiroidismo y en la hipercalcemia tumoral, mientras que existen tres situaciones en las que está disminuida: a) síndrome leche alcalinos, b) diuréticos tiazídicos, y c) hipercalcemia hipocalciuria familiar.

Finalmente, el P plasmático puede ser de ayuda ya que suele ser bajo en el hiperparatiroidismo primario o por PTHrp, y normal o elevado en las enfermedades granulomatosas, intoxicación por vitamina D, inmovilización, síndrome alcalino, tirotoxicosis o metástasis.

Tratamiento

El tratamiento inicial dependerá de la concentración de Ca y de la sintomatología, teniendo en mente que lo fundamental es un tratamiento específico de la enfermedad de base. Se incluirán unas medidas generales, dirigidas a: reducir el aporte oral o parenteral de Ca y la absorción intestinal, aumentar la eliminación renal y la captación en el hueso inhibiendo la reabsorción ósea, o eliminarlo del espacio extracelular mediante otras medidas si es necesario. El tratamiento de la hipercalcemia aguda grave se resume en la ([Tabla 6](#)).

Aumentar la excreción renal de calcio

Es necesario corregir la deshidratación, restaurar el volumen extracelular y aumentar la excreción urinaria de Ca mediante hidratación salina y diuresis forzada con diuréticos de asa [\[69\]](#) [\[70\]](#). La hipercalcemia produce perdida de Na y disminución del volumen extracelular. Por lo tanto hay que reponer volumen y asegurarse de que el volumen extracelular no está disminuido para que la filtración de Ca sea óptima. La infusión de suero salino fisiológico debe ser el primer paso en el tratamiento de la hipercalcemia (0,5-1 l/hora y después reducir a 0,3 l/h). Es obligatorio monitorizar el volumen infundido y la diuresis; durante las primeras 24 horas debe conseguirse un balance positivo de 1,5-2,5 l. Recordar que el sodio urinario puede que no sea un buen indicador del grado de depleción de volumen extracelular, ya que, debido a la hipercalcemia existe una disminución de la reabsorción tubular de sodio y sólo en los casos extremos de depleción de volumen extracelular se observará una disminución de la fracción de excreción de sodio ([calculadora on-line](#)). Una vez se instaure una diuresis adecuada hay que mantener una infusión de salino 250 ml/h vigilando que exista una diuresis y evitando la sobrecarga de volumen.

Los diuréticos de asa (furosemida o torasemida) producen un aumento de la excreción renal de Ca; nunca se deben utilizar tiazidas ya que, como se ha comentado previamente, disminuyen la excreción renal de Ca. Los diuréticos deben utilizarse sobre todo si la hipercalcemia es grave y existe peligro de sobrecarga de volumen e insuficiencia cardiaca. No debemos iniciar la administración de diuréticos antes de reponer el volumen extracelular ya que los diuréticos lo disminuyen más, empeorándose la hipercalcemia. Siempre que se utilicen diuréticos es necesario mantener un registro cuidadoso de las pérdidas urinarias de sodio y agua, y reemplazar estas pérdidas periódicamente. Es necesario monitorizar los electrolitos, y reponer potasio y Mg si descienden.

Disminuir la salida de Ca del hueso

Bifosfonatos iv [\[71\]](#) [\[72\]](#): los más utilizados son el pamidronato y el zoledronato, las dosis y forma de administración se detallan en la [\(Tabla 6\)](#). El Ca debe descender progresivamente en 24-48 horas y mantenerse bajo durante 10-15 días; puede llegar a producir hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia y, por lo tanto, estos iones deben medirse diariamente. Es bastante efectivo en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por enfermedades malignas. Otros bifosfonatos con diferente potencia y periodo de acción, como el clodronato también se pueden utilizar en el tratamiento de la hipercalcemia. El zoledrónico se considera de elección en las hipercalcemias tumorales.

La administración de calcitonina puede ayudar en las formas agudas junto al salino al inducir una reducción del Ca en 12-48 h, mientras el bifosfonato aparecerá su efecto partir del 2º día.

Denosumab: inhibe la reabsorción ósea y se puede usar en pacientes refractarios al tratamiento con bifosfonatos, o en los que tienen una enfermedad renal avanzada y quieran evitarse los bifosfonatos. La dosis habitual con 120 mg s.c. que puede repetirse a la semana. En algunos casos raros de hipercalcemia maligna los AINES pueden ser útiles [\[73\]](#) [\[74\]](#).

Disminuir la absorción intestinal de Ca

Glucocorticoides: Están indicados en la hipercalcemia secundaria a intoxicación por vitamina D, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, linfomas, leucemias y mieloma múltiple. Se utilizan dosis altas (prednisona: 40-200 mg/día).

Otras medidas terapéuticas

Diálisis [\[75\]](#): En situaciones de hipercalcemia asociada a fracaso renal que no responden a la infusión de suero salino es necesario extraer el Ca mediante técnicas de depuración extrarrenal, hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).

El **cinacalcet** (calcimimético, agonista del receptor de Ca) es un fármaco específico utilizado en el hiperparatiroidismo primario, que reduce la concentración de PTH y normaliza el Ca, aunque la paratiroidectomía sigue siendo la solución más definitiva y de menor coste [76] [77].

Estrategia recomendada para el tratamiento de la hipercalcemia:

* Si Ca 12 mg/dl: No es necesario un tratamiento urgente. Se deben suspender fármacos causantes, el aporte de Ca y facilitar la movilización, además de evitar la disminución del volumen extracelular y mantener el estado de hidratación. Se puede lograr mediante infusión de salino y en raras ocasiones se precisan dosis bajas de furosemida.

* Si Ca > 12 mg/dl: Se precisa un tratamiento más agresivo, sobre todo si es sintomática. En primer lugar, hay que restaurar el volumen extracelular y mantener la diuresis mediante infusión de salino y furosemida (es necesario monitorizar estado de hidratación). Siempre que existan síntomas de hipercalcemia está justificado utilizar calcitonina para que descienda el Ca a corto plazo e iniciar tratamiento con bifosfonatos. Usar esteroides si se sospecha aumento de absorción intestinal de Ca. En manuales antiguos se recomendaba infundir P para disminuir el Ca hecho que ahora se sabe NUNCA debe realizarse.

ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DEL FÓSFORO SÉRICO

Homeostasis del Fósforo

Distribución del fósforo

El fosfato (P) es un anión crucial en la estructura y metabolismo celular. Dentro de la célula regula numerosos procesos enzimáticos y es un componente esencial de los ácidos nucleicos y las membranas fosfolípídicas. El 85% está en el hueso (en forma de hidroxiapatita), y menos del 1% está circulante en una proporción 4:1 de HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- a un pH de 7.4. Esta mezcla de aniones es lo que se conoce como fosfato sérico (Pi) cuya concentración normal en plasma es de 3 a 4,5 mg/dl (0,75-1,45 mmol/l). No obstante, estos valores se modifican en función de una serie de parámetros: a) edad (es más alto en niños que en adultos), b) momento del día (concentraciones más bajas cerca de mediodía), c) estación del año, d) dieta, e) hormonas y f) otras condiciones físicas, como el pH (la ingesta de carbohidratos o el aporte de soluciones con glucosa en sujetos en ayunas puede disminuir la fosfatemia al inducir la entrada de P a la célula) [78] [79].

Manejo del fósforo

Elementos reguladores

La PTH, vitamina D y las fosfatoninas son responsables del control de la homeostasis del fosfato: p. ej., el descenso de la fosfatemia disminuye la secreción de PTH reduciéndose su efecto fosfaturico s y además el descenso de fósforo inhibe la producción de FGF23 que reduce la excreción renal de fosfato, a la vez la reducción de FGF23 aumenta la actividad de la 1a-hidroxilasa renal y por lo tanto la síntesis de 1,25 (OH) D2 (CTR) que estimula la absorción intestinal de fosfato..

Balance

Una dieta normal aporta aproximadamente 1 gr de P al día, ya que es un elemento contenido en múltiples alimentos principalmente proteínas, aditivos y como P inorgánico en bebidas gaseosas (Figura 5). El 65% se absorbe principalmente por el yeyuno incluso en ausencia de CTR Cl, pero si hay CTR circulante se activarán los cotransportadores Na/Pi (NPT2b) y se absorberá hasta un 85-90% [80]. Los cationes como Ca, Mg o Al se unen al P en el tracto gastrointestinal limitando su absorción y por esto son fármacos ligantes de

uso común en la ERC. En grandes dosis, la niacina, puede producir hipofosfatemia porque disminuye la actividad de los transportadores intestinales de P [81]. El P de las proteínas animales se libera más fácilmente y se absorbe en mayor proporción que el de las proteínas vegetales; el P inorgánico se absorbe prácticamente en su totalidad.

Posteriormente el P absorbido se excretará por el riñón, que tiene un papel fundamental en el control de la homeostasis del P. El P no ligado se filtra libremente, con una fracción de excreción de fosfato (FEP) del 5-20 % del filtrado, que llega al 50% en estadios avanzados de ERC donde menos nefronas funcionantes deben excretar una porción mayor del P filtrado. El túbulo proximal es el área donde se regula la reabsorción mediante cambios en la expresión apical de cotransportadores Na/Pi (NPT2a y NPT2c) [82]. Su actividad está bajo la influencia de:

- a) la PTH que disminuye la reabsorción tubular de P (RTP) actuando sobre los cotransportadores,
- b) el FGF23, que producido por los osteocitos tiene un efecto fosfaturico potente y es fundamental en la homeostasis del P.
- c) la fosfatemia, de modo que la hiperfosfatemia disminuye la actividad del cotransportador y la hipofosfatemia la aumenta.

Otras sustancias que influyen en la fosfatemia son aquellas que modifican la entrada de P a la célula y que influyen sobre la generación de ATP, ADP y fosforilación de distintas moléculas: la insulina (que reduce el P plasmático), GH (disminuye la excreción de P), IGF-1, hormona tiroidea, dopamina, FRP-4 y FGF-7.

La forma de determinación clínica común de la fosfaturia es la RTP (calculadora on-line) que es superior al 80% y la FEP:

$$\text{RTP} = [1 - (P(\text{orina}) \times \text{Cr}(\text{suero}) / (P(\text{suero}) \times \text{Cr}(\text{orina}))) \times 100$$

$$\text{FEP} = (P \text{ orina} \times \text{Cr suero}) / (P \text{ suero} \times \text{Cr orina}) \times 100$$

Recientemente se ha descrito un nuevo ratio que como novedad permite diferenciar si el fósforo ingerido y absorbido es de fuente orgánico o inorgánica. El ratio P/nitrógeno ureico urinario (P/UUN) permite analizar la cantidad de fosfato absorbido a nivel intestinal en relación a la ingesta de proteínas que es metabolizada a urea. Por tanto, un incremento en el numerador sugiere consumo de fosfato de fuentes inorgánicas, mientras que un desbalance a favor del denominador sugiere ingesta de fósforo de fuentes orgánicas [83] [84].

Por último, el hueso, mantiene un intercambio permanente con el medio que lo rodea como se esquematiza en la (Figura 5).

HIPOFOSATEMIA

La concentración normal de P en suero es entre 2,5 y 4,5 mg/dl. La hipofosfatemia se define por una concentración baja de Pi en suero o plasma, lo que no siempre implica una depleción corporal de P. Si la concentración sérica está entre 1-2,5 mg/dl se considera hipofosfatemia moderada, que no es infrecuente en el paciente hospitalizado y normalmente no produce signos ni síntomas. Estos sí aparecen en presencia de hipofosfatemia severa, con concentraciones de Pi inferiores a 1 mg/dl.

La incidencia de hipofosfatemia en enfermos hospitalizados varía en los distintos trabajos, y en función del valor utilizado para su definición, alcanzando hasta al 5% de los pacientes hospitalizados si se considera una concentración inferior a 2,5 mg/dl, y siendo mucho menos frecuente la hipofosfatemia severa (0,1-0,2%). En determinados grupos de riesgo como los alcohólicos o los pacientes sépticos; la

prevalencia puede llegar al 30% e incluso 80%, respectivamente [85]. Su presencia se asocia a mayor mortalidad.

Etiología

Fisiopatológicamente se pueden considerar 3 causas de hipofosfatemia: la disminución de la absorción intestinal, el aumento de las pérdidas urinarias y el paso de Pi desde el espacio extra al intracelular ([Tabla 7](#)).

Aunque hay una larga lista de causas genéticas, en general son raras y casi todas las formas severas son adquiridas y en muchos casos multifactoriales.

Disminución de la absorción intestinal de P

La baja ingesta de P aislada rara vez es la causa de hipofosfatemia porque existe una rápida adaptación renal que en estas circunstancias reabsorberá prácticamente el 100% del P filtrado. Puede ser un factor desencadenante si existe una depleción crónica o cuando se combina con diarrea u otras causas.

El déficit de vitamina D, disminuye la absorción intestinal de Ca y P. La hipocalcemia inducirá hiperparatiroidismo secundario que producirá fosfaturia y mayor hipofosfatemia.

Fundamentalmente los antiácidos disminuyen la absorción de P al formar sales insolubles y pueden provocar hipofosfatemia si su uso es prolongado, o en población ERCA si son pacientes con nutrición deficiente. También pueden inducir hipofosfatemia, aunque es menos frecuente, los bloqueantes de la bomba de protones (IBP) o anti-H2.

En la malabsorción intestinal la hipofosfatemia se agrava porque pueden coexistir pérdidas renales, ya que el déficit de absorción de Ca acompaña da lugar a un hiperparatiroidismo secundario que aumenta la fosfaturia.

La intoxicación aguda por alcohol y el alcoholismo crónico producen hipofosfatemia con gran frecuencia [\[86\]](#). En este caso los mecanismos responsables de la misma son múltiples: a) la disminución de absorción intestinal por baja ingesta, diarrea y uso de antiácidos; b) el desplazamiento de P al espacio intracelular, por la administración de glucosa y la alcalosis respiratoria y c) el alcohol "per sé" y la hipomagnesemia que disminuyen la resorción tubular de P.

Desplazamiento del P del espacio extracelular al intracelular

La estimulación de la glucolisis aumenta la formación de compuestos fosforilados en el hígado y el músculo esquelético. La fuente de fósforo es el Pi del líquido extracelular, por lo que el P sérico baja.

a) Alcalosis respiratoria: el aumento del pH intracelular estimula la glicolisis [\[87\]](#). Esta situación puede ser especialmente grave en alcohólicos con abstinencia y según algunos trabajos es la causa más frecuente de hipofosfatemia en pacientes hospitalizados.

b) Aumento de secreción de insulina: En sujetos normales la administración de insulina o glucosa disminuye algo la fosfatemia. Sin embargo, si hay una depleción subyacente de P se puede inducir una hipofosfatemia severa. Esto puede ocurrir en la cetoacidosis diabética, donde la fosfatemia puede ser inicialmente normal, pero cuando se corrige el trastorno mediante la administración de insulina y glucosalino para llenar el espacio extracelular, puede producirse un paso masivo de fosfato al espacio intracelular que produzca hipofosfatemia [\[88\]](#). También en la hiperglucemia no cetósica puede ocurrir, ya que se produce una depleción de P previa por la orina (diuresis osmótica por la hiperglucemia).

El mismo mecanismo es el que se encuentra en la **realimentación del enfermo malnutrido o en hiperalimentados** [89]. Por ejemplo, la nutrición parenteral total puede producir el paso de Pi a las células mediado por insulina, sobre todo si no se aporta P.

c) El crecimiento celular rápido: como una crisis blástica, es otra situación en la que los requerimientos de P intracelular aumentan y puede producirse hipofosfatemia [90].

d) Aumento de la mineralización ósea (síndrome del hueso hambriento): después de la paratiroidectomía en pacientes con osteítis fibrosa se aumenta la incorporación de P al hueso. Este fenómeno también ocurre con el cinacalcet.

Aumento de pérdidas renales de P

La hipofosfatemia debe inducir un aumento de la reabsorción renal de P. Si hay una excreción aumentada quiere decir que existe un defecto renal bien por hiperparatiroidismo o por un defecto en el transporte del P.

a) Hiperparatiroidismo. La PTH aumenta la FEP y los pacientes con hiperparatiroidismo primario típicamente presentan hipercalcemia e hipofosforemia. Esta es una patología bastante común, en la que el grado de hipofosfatemia dependerá de la movilización de P que se produzca desde el hueso. Se puede encontrar un hiperparatiroidismo secundario con función renal normal en pacientes con defectos gastrointestinales en los que exista una malabsorción de Ca o con déficit de vitamina D, como se ha dicho previamente. En este grupo pueden existir concentraciones bajas de Ca y P, siendo la hipocalcemia la responsable del hiperparatiroidismo.

b) Alteraciones en la función tubular. La hipofosfatemia se produce por defecto de la reabsorción tubular de P que puede ser aislado o asociado a otros defectos en el transporte tubular.

En el síndrome de Fanconi se puede encontrar fosfaturia junto a otras alteraciones tubulares como: glucosuria, aminoaciduria, hipouricemia y acidosis tubular renal [91]. El raquitismo hereditario hipofosfatémico con hipercalciuria es una enfermedad hereditaria autonómica recesiva, en la que existe una alteración en el cotransportador NPT2c, la elevación compensadora de CTR inducirá hipercalciuria [92].

c) Aumento de producción de fosfatoninas [93]

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X se caracteriza porque existe hipofosfatemia, fosfaturia y disminución de la absorción intestinal de Ca y P con concentraciones bajas de CTR (que debería estar elevado por la hipofosfatemia). Existe una alteración en el gen denominado PHEX que codifica una endopeptidasa que degrada a las fosfatoninas. El defecto de este gen permite que se eleven las concentraciones de FGF23 que produce fosfaturia y disminuye el CTR. La forma heredada dominante provoca formas aberrantes de FGF23 que no se pueden degradar y la forma recesiva las mutaciones del gen que codifica DMP1 se cree modifican la secreción de FGF23 por el hueso.

En la osteomalacia oncogénica se produce un aumento de la FEP y un defecto de la síntesis de CTR mediado por el aumento de FGF23, SFRP-4, FGF-7 o MEPE producidos por el tumor [94]. Suelen ser tumores de origen mesenquimal, como hemangiopericitomas, fibromas o angiosarcomas. Se curan con la resección del tumor.

d) Trasplante renal. Puede aparecer hipofosfatemia leve o moderada hasta en el 90% de los trasplantados. Entre las causas están: la existencia de hiperparatiroidismo previo, el exceso de FGF-23, el déficit de vitamina D o por la propia inmunosupresión [95].

e) Fármacos: Hay una larga lista de fármacos inductores de fosfaturia ([Tabla 7](#)). También la expansión de volumen puede originarla. Algunas presentaciones de hierro intravenoso pueden producir hipofosfatemia por estimulación en la producción de FGF23 y PTH [\[96\]](#) [\[97\]](#)

Aunque académicamente se han separado 3 grandes grupos, es frecuente la coexistencia de varios factores como ocurre en la diabetes, alcohólicos, en pacientes con cirugías del tracto gastrointestinal, o en los que se administra glucosa, sépticos [\[98\]](#) o trasplantados renales.

Finalmente añadir que la hipofosfatemia puede aparecer en pacientes con tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis en terapias continuas o intermitentes [\[99\]](#).

Clínica

Los signos y síntomas se producen por el descenso del 2-3 difosfoglicerato (2,3-DPG) del eritrocito que produce un aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la reducción del adenosintrifosfato (ATP) intracelular necesario para el funcionamiento de la célula [\[100\]](#). Las manifestaciones dependen de la severidad, cronicidad y la concentración plasmática, habitualmente inferior a 1 mg/dl. Es en el alcoholismo crónico, la realimentación, síndromes por pérdidas urinarias o por antiácidos cuando suelen dar síntomas.

Dichas manifestaciones clínicas, que aparecen enumeradas en la ([Tabla 8](#)), pueden afectar a:

Sistema nervioso central: Se diferencia del delirium tremens porque no tienen alucinaciones. Puede dar lugar a un enlentecimiento difuso en el electroencefalograma.

Hematológico: la disminución del 2,3 DPG y el ATP produce rigidez e incluso puede provocar hemólisis, aunque más comúnmente está producida por el estrés que produce en la célula la acidosis metabólica o la infección.

Musculares: puede aparecer mialgia, debilidad, miopatía e incluso puede provocar rabdomiólisis, más frecuente en aquellos que tienen una hipofosfatemia aguda sobreimpuesta a una depleción crónica. La insuficiencia cardiaca y respiratoria son consecuencia de la alteración muscular. Así en UCI la debilidad de músculo respiratorio producida por la hipofosfatemia puede dificultar la extubación.

Óseos: Se asocia con raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.

Diagnóstico

Lo primero que hay que descartar es una pseudohipofosfatemia como ocurre por interferencia con manitol, mieloma, bilirrubina o leucemia aguda. Luego la causa más probable suele identificarse rápidamente por la historia clínica (alcoholismo, anorexia, cetoacidosis diabética). Cuando este diagnóstico no parece claro de forma inmediata es útil determinar la excreción urinaria de P ([Figura 6](#)) [\[101\]](#). Dada la elevada eficiencia del riñón en la reabsorción incluso de pequeñas cantidades de fosfato, la excreción urinaria de fosfato >100 mg/día en el contexto de la hipofosfatemia es inadecuada y confirma la perdida renal de fosfato. La elevación de la FEP > 20% confirma la perdida renal de fosfato [\[102\]](#).

Si las pérdidas urinarias son elevadas, la respuesta renal es anómala y entonces habrá que identificar si existe un hiperparatiroidismo, o un defecto tubular. Una alteración en la vitamina D causaría disminución de absorción intestinal de P. La concentración de FGF23 no es una determinación habitual en los laboratorios clínicos [\[103\]](#).

Tratamiento

El manejo correcto requiere identificar aquellas situaciones que predispongan a la hipofosforemia y una vez establecida tratar las causas y aportar suplementos de P si es necesario.

Prevención

Hay varias situaciones en las se puede desarrollar hipofosfatemia ([Tabla 9](#)):

- a) Inicio de nutrición parenteral: se debe añadir 300 mg de fosfato por cada 1.000 Kcal;
- b) Aporte de una gran cantidad de antiácidos (ligantes de P)
- c) Los alcohólicos desarrollan frecuentemente hipofosfatemia, hipokalemia e hipomagnesemia. Si tienen función renal normal, se deben administrar suplementos que incluyan fosfato potásico, cloruro potásico y sulfato magnésico. Las concentraciones de estos iones deben monitorizarse con frecuencia.
- d) Los enfermos con cetoacidosis diabética no suelen recibir suplementos de P para prevenir la hipofosfatemia; sin embargo, se debe administrar P si la concentración de P sérico es inferior a 1,5-2 mg/dl, sobre todo si existe peligro de sepsis o insuficiencia respiratoria.

Tratamiento

Los signos y síntomas son difíciles de detectar por su inespecificidad. Antes de iniciar el tratamiento es importante recordar que una concentración de P baja puede no reflejar una depleción intracelular, aunque en general se considera que concentraciones por debajo de 1 mg/dl deben recibir suplemento de P. La hipofosfatemia leve secundaria a redistribución es transitoria y no requiere tratamiento.

Si fosfatemia 1 mg/dl en adultos y a 2 mg/dl en niños, además de tratar la causa, se deberían dar suplementos orales. La vía intravenosa debe utilizarse en los casos de hipofosfatemia grave con peligro de muerte, insuficiencia respiratoria, convulsiones, coma o cuando no pueden recibir medicación oral. Algunos grupos inician suplementación cuando las cifras de fosfato sérico son inferiores a 2 mg/dL y se prefiere la vía oral

La leche es una buena fuente de P que contiene 1 g (33 mmol) por litro, teniendo en cuenta que los pacientes con problemas de malabsorción pueden tolerar mejor la leche desnatada. Los preparados comerciales aparecen recogidos en la ([Tabla 10](#)). La dosis inicial de P oral debe ser 2 a 3 g/día (fosfato sódico o potásico) repartido en 3-4 dosis e incrementar si es necesario, pero puede causar diarrea. Es importante tener en cuenta que la dosis debe disminuirse en los que tengan ERC, que es necesario ir ajustando la dosis en función de la respuesta y que los suplementos contienen Na y K que será preciso ajustar según necesidades.

Si la hipofosforemia es severa y precisa aporte intravenoso, la dosis es empírica y lo importante es administrarlo con cautela [\[104\]](#). No se debe dar con Ca. Se puede comenzar la administración, dependiendo del resto de los iones, en forma de fosfato monosódico o monopotásico a dosis de 2,5-5 mg/kg de peso dependiendo de la severidad. Se administra diluido en 500 ml de suero hiposalino 0,45% durante 6 horas, repitiendo si es necesario. También pueden administrarse 10 mg/kg en 12 h en casos extremos. Se debe detener la infusión cuando el P sérico sea mayor de 1,5 mg/dl. Es absolutamente necesario monitorizar el P plasmático para evitar la hiperfosfatemia que puede causar hipocalcemia, calcificación de tejidos, insuficiencia renal, hipotensión y muerte.

Un problema fundamental son las patologías asociadas a pérdidas urinarias de P. En estas se han utilizado suplementos de P, CTR, cinacalcet y dipiridamol en tratamiento empíricos, así el dipiridamol p. ej. que se ha mostrado útil al aumentar la reabsorción de P en algunos estudios, por lo que algunos autores sugieren probarlo en pacientes sintomáticos [\[105\]](#) [\[106\]](#).

HIPERFOSFATEMIA

La hiperfosfatemia se define por una concentración de P sérico superior a 5 mg/dl en adultos y a 6 mg/dl en niños.

Etiología

Las causas en función del mecanismo fisiopatológico se clasifican en 3 grupos ([Tabla 11](#)): disminución de la excreción renal de P, aumento del aporte y redistribución entre los espacios intra y extracelular. No hay que olvidar que existe una pseudohiperfosfatemia debida a la hemólisis que se produce en la muestra tras la extracción y que también la hiperlipemia, la paraproteinemia, la anfotericina B liposomal y la hiperbilirrubinemia pueden interferir con la medición del P y medirse valores falsamente elevados [\[107\]](#).

Aumento de la carga exógena

En los últimos años se han comunicado múltiples casos de hiperfosforemia inducida por enemas que pueden presentar una nefropatía por fosfato [\[108\]](#). Los factores de riesgo de la misma son: edad avanzada, mujeres, enfermedad renal previa, depleción de volumen, ulceraciones de la mucosa digestiva, obstrucción o íleo intestinal, uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina o anti-inflamatorios no esteroideos. En estos grupos deberían considerarse terapias alternativas.

Además del aporte exógeno de P hay que tener en cuenta que la administración de vitamina D o sus metabolitos pueden aumentar absorción intestinal de P y originar o facilitar la hiperfosfatemia.

Disminución de la eliminación renal

La hiperfosfatemia se suele observar cuando el FG desciende por debajo de 20 ml/min, ya que, con formas más leves, existe un aumento en la FEP. El aumento del FGF23 puede ser clave para mantener la fosfaturia y controlar la fosfatemia en la ERC. Por lo que en estadios iniciales, el incremento de FGF23 es un proceso adaptativo. El persistente deterioro del FG lleva a incrementos suprafisiológicos de FGF23, tornándose en un proceso mal adaptativo asociado a un incremento del riesgo de muerte, eventos vasculares y daño vascular [\[2\]](#) [\[109\]](#) [\[110\]](#).

Pueden existir defectos primarios de la excreción de P como el pseudohipoparatiroidismo, donde hay resistencia a la acción de la PTH, o en la calcinosis tumoral familiar. Esta última se debe a un defecto genético en relación al FGF23 con herencia autosómica recesiva [\[111\]](#) [\[112\]](#).

Redistribución de fósforo

Se produce por liberación del P intracelular que pasa al espacio extracelular generalmente asociado a situaciones que aumentan el catabolismo o que producen destrucción de tejido. Destacar de todos ellos el síndrome de lisis tumoral que induce una serie de anomalías metabólicas que incluyen hiperuricemia, hiperpotasemia e hiperfosfatemia. Suele aparecer de 3 a 7 días después de iniciarse la quimioterapia. Son esenciales las medidas preventivas sobre todo la expansión de volumen y los ligantes del P. Una vez que se haya producido puede ser necesario realizar hemodiálisis [\[113\]](#) [\[114\]](#). La cetoacidosis severa y la acidosis láctica también pueden producir movilización de fosfato [\[115\]](#).

Clínica

Un aumento rápido del P produce precipitación de sales de fosfato cálcico en tejidos blandos e hipocalcemia, de modo que los síntomas que aparecen en pacientes con una carga aguda de P son los de hipocalcemia. La tetania es rara a no ser que exista algún trastorno del pH acompañante que disminuya el Ca iónico, o bien en fases iniciales de un síndrome de lisis tumoral severo o rabdomiólisis.

La hiperfosfatemia mantenida causa calcificaciones de los vasos de pequeño y mediano calibre, en corazón (arterias y válvulas), tejidos blandos (piel, córnea, periarticulares) o pequeñas arterias donde causan calcifilaxia.

Finalmente, un aumento crónico del P produce hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal.

Diagnóstico

El diagnóstico de la causa de hiperfosforemia es fundamentalmente clínico. Una vez detectada la primera aproximación diagnóstica es medir la función renal, ya que la ER aguda o crónica es la causa más frecuente. Si la función renal es normal habría que determinar si existe alguna causa que impida su eliminación, o si existe un aporte exógeno o alguna causa que pueda inducir redistribución ([Figura 7](#)).

Tratamiento

Ya se ha comentado previamente en los apartados correspondientes la importancia de la prevención en cuanto a la administración de enemas y en el síndrome de lisis tumoral.

En el tratamiento de la hiperfosfatemia aguda debe intentarse aumentar la eliminación de P mediante la expansión de volumen o con hemodiálisis si hay una elevación severa o fracaso renal asociado.

El tratamiento crónico, habitual en pacientes con ERC avanzada, requiere tanto una restricción del aporte de la dieta como el uso de ligantes de P [\[116\]](#).

ALTERACIONES DE LA CONCENTRACIÓN DEL MAGNESIO SÉRICO

El Mg es el segundo catión intracelular más abundante tras el potasio. Está implicado en múltiples procesos metabólicos (función mitocondrial, procesos inflamatorios, inmunológicos y actividad neuronal, neuromuscular y vasomotora) formando parte del ADN y la síntesis proteica [\[117\]](#).

Un adulto normal posee unos 20-30 g de Mg en depósito de los que aproximadamente el 60% se encuentran en el hueso y el 27-39% en el compartimento intracelular. Únicamente el 30% de estos depósitos está en forma libre o en una reserva fácilmente intercambiable. En el espacio extracelular sólo se encuentra el 1%, y por ese motivo la concentración plasmática en muchas ocasiones no refleja el estado real de los depósitos en el organismo [\[118\]](#).

La concentración normal de Mg en plasma es de 1,8-2,4 mg/dl (0,75-1 mmol/l). El 30% está unido a proteínas y el 70% es difusible. La concentración de Mg libre dentro de la célula es 1,2 mg/dl (0,4-0,6 mmol/l) y está en equilibrio con el Mg unido a ATP y a otros compuestos orgánicos intracelulares; a su vez, el Mg intracelular está en equilibrio con el extracelular.

La homeostasis del Mg viene determinada por el balance entre la absorción intestinal y la eliminación renal ([Figura 8](#)), controlada fundamentalmente por su propia concentración plasmática, ya que, a diferencia del calcio y el fosfato, no se han identificado hormonas ni moléculas que alteren el transporte intestinal de magnesio ni la excreción renal de magnesio en respuesta a cambios en el equilibrio de magnesio [\[119\]](#).

La ingesta normal de Mg es de unos 200-300 mg al día, y se recomienda que en las embarazadas y niños sea algo mayor. El 40% del Mg ingerido se absorbe en intestino delgado, fundamentalmente en yeyuno e íleon. El 90% se produce por difusión pasiva y el resto por un transportador el canal de Mg TRPM6/7. Varios factores influyen en su absorción: una alta ingesta de P o fitatos la inhiben igual que la aldosterona o la CT, mientras que la hipomagnesemia, la vitamina D, la hormona de crecimiento y la vitamina B6 probablemente la aumentan.

El Mg se elimina vía renal, ya que las pérdidas digestivas y por el sudor son pequeñas en circunstancias normales [120]. Se filtra por el glomérulo la porción ultrafiltrable (75%) y la mayor parte se reabsorbe en el túbulo: el 25% por el túbulo proximal (se desconocen los mecanismos y se supone que la mayoría es paracelular), el 65 % por el asa de Henle y el 5% en túbulo distal. Así se excreta aproximadamente el 5% del Mg filtrado. El transporte en el asa de Henle es pasivo por vía paracelular, donde la claudina 16 y 19 tienen un papel fundamental (similar al Ca). En el túbulo distal se reabsorbe vía transcelular por un canal similar al intestinal: TMRP6 [121]. Las mutaciones de los genes TRPM6, HNF1 y PCBD1 se asocian a aumento de las pérdidas urinarias de magnesio y a hipomagnesemia. El transporte tubular se modula por la concentración de Ca y Mg en plasma y el volumen extracelular. Cuando la concentración plasmática de Mg disminuye, aumenta la reabsorción tubular y disminuye su eliminación renal (hasta 12-24 mg al día); por el contrario, la excreción renal de Mg aumenta cuando su concentración plasmática es mayor de 2 mg/dl. La expansión de volumen, los diuréticos de asa y tiazidas, la diuresis salina y de agua y la aldosterona disminuyen la reabsorción tubular de Mg [122].

HIPOMAGNESEMIA

El déficit de Mg viene definido por la disminución del Mg corporal total, que suele reflejarse en una concentración plasmática baja. Existe una alta incidencia de hipomagnesemia que va del 11 al 60% si se consideran pacientes hospitalizados o en unidades de cuidados intensivos, respectivamente [123] [124]. En estos últimos se ha asociado a una mayor mortalidad.

Etiología

Las causas incluyen tanto la falta de aporte como un aumento de las pérdidas (pérdidas intestinales, renales o por la piel). Mucho más raro es que exista un secuestro en el compartimento óseo (Tabla 12) [125].

Movimiento de Mg al interior de la célula

Puede observarse tras una paratiroidectomía de un hiperparatiroidismo severo. Más raramente se produce durante la alimentación de un enfermo malnutrido [126].

Disminución del aporte vía intestinal

Puede producirse por una disminución de la ingesta en casos de malnutrición severa, esto puede ocurrir a pesar de que el mecanismo de conservación renal sea muy eficiente. Un estudio clásico en población norteamericana mostró que la ingesta habitual de Mg era menor de la recomendada [127]. La hipomagnesemia de este origen se produce sobre todo en alcohólicos (hasta un 20-25% de los alcohólicos tienen deficiencia de Mg) y en alimentaciones parenterales no suplementadas [128].

En general la depleción de Mg se produce más frecuentemente por diarrea que por vómitos ya que las secreciones del tracto superior contienen 1 mEq/l vs 15 Eq/l en el tracto inferior. Así la diarrea aguda o crónica, la malabsorción [129] (enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple, la enfermedad inflamatoria intestinal), la resección intestinal (fundamentalmente distal o tras cirugía bariátrica) o la esteatorrea pueden causar hipomagnesemia. Esta última tiene un papel muy importante ya que la severidad de la

hipomagnesemia se correlaciona con la cantidad de grasa fecal. Como se ha mencionado, más raramente las pérdidas del tracto superior (fístulas biliares o pancreáticas, aspiración nasogástrica prolongada) inducen hipomagnesemia [130].

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden inducir hipomagnesemia en algunos pacientes [131], sobre todo tras el uso prolongado. En la población que reciben conjuntamente diuréticos e IBP la prevalencia de hipomagnesemia es mayor que la que sólo recibe diuréticos (15.6 versus 11%). Se cree que el mecanismo es la inhibición de TRPM6/7 por parte de los IBP, con una respuesta renal adecuada.

Puede existir un defecto selectivo en la absorción de Mg: es la hipomagnesemia intestinal primaria. Se trata de una enfermedad hereditaria que aparece en el periodo neonatal y que se transmite por herencia recesiva ligada a X o autosómica recesiva induciendo mutaciones en el gen TRPM6 que también afecta a la reabsorción tubular [132] [133] [134].

Pérdidas cutáneas

La hipomagnesemia puede aparecer tras un ejercicio extenuante, como en los corredores de maratón en los que se atribuye a las pérdidas por sudor y a un desplazamiento transitorio a las células [135]. En los quemados las pérdidas cutáneas pueden ser mayores a 1 gr/día [136].

Pérdidas renales

La pérdida renal de Mg puede producirse por trastornos hereditarios o adquiridos y puede afectar al asa de Henle o al túbulo distal.

Hipercalcemia: puede inducir hipomagnesemia por competición en el transporte, pero también por su efecto sobre el CaSR de la membrana basolateral ya que su unión inhibe ROMK y dificulta la reabsorción paracelular de Mg, además de actuar directamente sobre las claudinas.

Nefrotóxicos: los fármacos productores de hipomagnesemia (además de los diuréticos) son múltiples. Entre ellos destacan fármacos relativamente nuevos como los anticuerpos monoclonales bloqueantes del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF) (cetuximab y panitumumab) que en tratamientos superiores a 6 meses inducen hipomagnesemia en el 50% de los pacientes [137]. Estudios recientes muestran que estos fármacos antagonizarían por vías intermedias la función del canal de Mg TRPM6 [138]. Entre los fármacos clásicos resaltar el cisplatino que induce hipomagnesemia en el 100% de los tratados con dosis mayores a 50 mg/m² [139]. La hipermagnesiuria inducida por este fármaco, junto a la anfotericina B, se acompañan de hipocalciuria, por lo que la calcemia suele estar preservada.

Formas genéticas [140]

Síndrome de Bartter: Se inhibe el cotransportador NaKCl. Aparece hipomagnesemia en el Bartter tipo 3, que se debe a cambios en el canal del Cl, sin que esté claro por qué no aparece en los otros tipos.

Las mutaciones de los genes CLDN16 y CLDN19 heredadas de forma recesiva provocan hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis (FHHN). Los que tienen mutación en la claudina 16 se diferencian por anomalías oculares severas.

El síndrome de Gitelman es la forma más frecuente de hipomagnesemia hereditaria. Está causada por mutaciones recesivas en el gen del cotransportador NaCl sensible a tiazida (SLC12A3) y del CLCNKB gen que codifica el canal ClK. Se diagnostica en adultos y se caracteriza porque cursa con hipocalciuria y en todos ellos existe hipomagnesemia con magnesiuria, similar a la acción de una tiazida [141].

Alteraciones autosómicas recesivas del gen de TRPM6 inducen hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (problema de absorción intestinal que se ha mencionado).

Mutaciones en el gen KCNJ10 gene, que codifica el canal de K (Kir4.1), produce EAST (epilepsy, ataxia, sensory deafness, and tubulopathy) y SeSAME (seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance). Clínicamente es similar al Gitelman.

La hipomagnesemia aislada con hipocalciuria se ha relacionado con mutaciones en la Na-K-ATPasa (gen FXYD2), en el factor hepático nuclear 1B (regula la transcripción de FXYD2), el gen del EGF (estimula TRPM6), del canal de Kv1.1 y del gen CNNM2 [\[142\]](#) [\[143\]](#).

Clínica

La hipomagnesemia se acompaña frecuentemente de hipocalcemia e hipopotasemia por lo que cuando se combinan todas estas alteraciones es difícil saber si la hipomagnesemia es la única responsable de los síntomas [\[144\]](#) [\[145\]](#).

Los principales signos y síntomas son neuromusculares, cardiacos y del sistema nervioso central y aparecen recogidos en la [\(Tabla 13\)](#).

De los signos recogidos hay que destacar que el nistagmo vertical es un signo raro pero útil ya que en ausencia de daño estructural nervioso las únicas causas son la encefalopatía de Wernicke y la hipomagnesemia severa [\[146\]](#).

Es frecuente la aparición de extrasístoles auriculares y ventriculares, así como la fibrilación auricular. También favorece la cardiotoxicidad de la digoxina. Es importante recordar su asociación a arritmias ventriculares sobre todo en situaciones de isquemia y cirugía cardiaca. La hipomagnesemia crónica por su parte se ha asociado con estrés oxidativo, inflamación, hipertensión, progresión de la ERC y muerte por eventos cardiovasculares [\[147\]](#) [\[148\]](#) [\[149\]](#).

La relación entre Mg y K sigue todavía poco aclarada, pero se considera que la hipomagnesemia produce hipopotasemia. Se sabe que si existe depleción de Mg la administración de K no corrige la hipopotasemia hasta que se reponga el Mg y se cree que es porque está bloqueado el canal ROMK [\[150\]](#). **En cuanto a la hipocalcemia está producida por la inhibición de la secreción de PTH, la baja concentración de 1,25 vitamina D circulante y la resistencia generada a la acción de ambas** [\[151\]](#):

Diagnóstico

El Mg no es una determinación de rutina, por lo que deben identificarse aquellos pacientes que tengan riesgo de padecerla (alcohólicos, diuréticos, diarrea crónica) o los que presenten síntomas [\[152\]](#) [\[153\]](#). Es posible que dada la evidencia actual y su relación con múltiples comorbilidades sobretodo en el contexto de sujetos con ERC se debería dar mayor atención a su determinación y suplementación [\[154\]](#) [\[155\]](#).

La forma más simple de evaluar la deficiencia de Mg es a través de la medición de la concentración plasmática de Mg. Tras el valorar la concentración plasmática de Mg se debe determinar la magnesuria y la fracción excretada de Mg [\[156\]](#).

$$\text{FEMg} = (\text{Mg orina} \times \text{Cr plasma}) \times 100 / (0,7 \times \text{Mg plasma} \times \text{Cr orina})\%$$

La excreción renal de Mg debería estar disminuida cuando hay hipomagnesemia, así que su medida nos ayuda a identificar si existe pérdidas de origen renal. De modo que:

Si la magnesiuria es menor a 10 mg/día o la fracción excretada de Mg es menor del 2%: la respuesta renal es correcta y la hipomagnesemia se debe a redistribución, a disminución de ingesta o a pérdidas gastrointestinales o por la piel.

Si la magnesiuria es de 10 a 30 mg/día o la fracción excretada de Mg es mayor al 2% nos indica que la hipomagnesemia se debe a pérdidas renales.

Para diferenciar la causa de pérdida renal, estudiar la eliminación urinaria de Ca puede ser de ayuda:

(1) Si hay hipercalciuria sugiere un defecto en el asa de Henle por diuréticos de asa, nefrotóxicos, Bartter o FHHN

(2) Si hay hipocalciuria, el defecto suele ser del túbulo distal y debido a tiazidas, síndrome de Gitelman o mutación de NaKATPasa.

(3) Si la eliminación de calcio es normal podemos encontrarnos con una pérdida aislada de Mg por mutación o inhibición de EFG (cetuximab) o mutaciones de TRPM6.

Un punto importante es que, puede existir una fuerte sospecha clínica de hipomagnesemia con magnesemia normal, sobre todo en aquellos con hipopotasemia refractaria o hipocalcemia no explicada. Esto ocurre porque no se puede determinar la fracción libre *activa* y también porque existe una deficiencia de Mg intracelular con Mg plasmático normal.. Esto es lo que se denomina deficiencia funcional de Mg. Aunque hay formas teóricas de medida viendo la respuesta renal a la administración de Mg, los resultados son variables y lo habitual es administrar Mg a estos pacientes [\[157\]](#).

Tratamiento [\[158\]](#)

Prevención

La primera medida terapéutica es la prevención. Los sujetos más susceptibles son: enfermos con diarrea crónica, nutrición parenteral, tratamiento diurético, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y niños. Se recomienda una ingesta diaria de Mg de 420 mg en hombres y 320 mg en mujeres. Si no hay una ingesta suficiente podría administrarse diariamente un suplemento oral, teniendo en cuenta que se absorbe una media del 33% de lo ingerido. En el caso de la nutrición parenteral suplementarla con unos 10 mEq/día

Tratamiento

El manejo de la hipomagnesemia depende de su gravedad. Si hay un déficit sintomático hay que administrar Mg, no estando claro la importancia de tratar deficiencias asintomáticas, aunque deberían tratarse todas aquellas que sean severas (Mg 1,4 mg/dl) o los que tengan hipocalcemia o hipopotasemia.

Si existe hipomagnesemia sin síntomas se puede dar Mg oral. Las diferentes presentaciones comercializadas en España aparecen recogidas en la [\(Tabla 14\)](#), aunque se conoce poco cuál es su biodisponibilidad o eficacia. Todas ellas producen diarrea y por lo que la dosis máxima tolerada suelen ser 300 mg/día. En pacientes que tienen unas pérdidas inapropiadas de Mg, los diuréticos ahorradores de potasio que bloquean el canal de sodio en el túbulo distal pueden ser útiles, como la amilorida o el triamterene [\[159\]](#). Estos fármacos son útiles en pacientes refractarios al tratamiento oral o en aquellos en que requieren dosis muy elevadas de Mg. En España, la amilorida sola no está comercializada, pero puede conseguirse a través de medicamentos extranjeros. En cuanto a las recomendaciones dietéticas, se puede decir en general que todos aquellos alimentos ricos en potasio también lo son en Mg.

En las formas graves o en pacientes hospitalizados se administra de forma intravenosa porque es eficaz, barato y bien tolerado. La forma habitual es el sulfato de Mg. La dosis inicial dependerá de la urgencia de la situación clínica [160]. Si nos encontramos con un paciente convulsionando o con una arritmia se deben dar de 1 a 2 g (8 a 16 meq [4 a 8 mmol]) en 2-4 minutos. Lo habitual es administrar una ampolla de sulfato de Mg (12 mEq) seguido de una perfusión en 20 minutos de 0,16-1,62 mEq de Mg elemento/minuto. En el resto de los casos una administración más lenta es segura. Además, hay que tener en cuenta que el Mg administrado se equilibra lentamente con el espacio intracelular pudiéndose perder en orina hasta el 50% del Mg administrado, de modo que una administración lenta y continuada puede disminuir las pérdidas urinarias y ser mucho más eficaz para reponer el espacio intracelular.

Aunque el déficit no se puede deducir de la concentración sérica, se asume un déficit de 1-2 mEq/kg de peso que puede reemplazarse de múltiples formas. Una de ellas podría ser administrar 60 mEq en las primeras 24 horas (5 ampollas de sulfato de Mg) y luego en los días siguientes 36-48 mEq/día (3-4 ampollas), manteniéndolo entre 3-7 días. Es necesario tener en cuenta que deben hacerse controles diarios y que debe seguir administrándose 1 ó 2 días después de que el Mg plasmático se normalice para llenar los depósitos intracelulares. En los pacientes con ERC el déficit debe sustituirse con la mitad de lo expuesto y con controles más frecuentes.

El efecto secundario fundamental es la inducción de hipermagnesemia (ver después). Monitorizar los reflejos puede ser útil para detectar una sobredosificación. También puede inducir una disminución aguda del Ca iónico y precipitar tetania y la última desventaja teórica es que puede inducir kaliuresis.

Los IBP deberían ser sustituidos por inhibidores antiH2 si es posible. Si no lo es podría usarse pantoprazol que es menos potente combinado con suplementos orales de Mg [161].

Actualmente no existen recomendaciones claras sobre la suplementación de magnesio en hipomagnesemias crónicas. Algunos estudios sugieren que no solo se pueden reducir la progresión de la ERC, sino también las calcificaciones coronarias y por tanto reducir el riesgo de mortalidad. Tampoco está claro los niveles objetivos a los que se deberían apuntar para ver resultados positivos [154] [162] [163].

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia es un trastorno muy poco frecuente ya que el riñón tiene una gran capacidad de excreción de Mg. Una vez se excede el umbral de reabsorción todo el exceso es eliminado en la orina, de modo que la magnesemia está condicionada por el FG. De este modo la hipermagnesemia ocurre en dos situaciones: cuando hay una disminución del FG o si existe un exceso enorme de aporte.

Etiología

La causa principal es la enfermedad renal. Las cifras de Mg tienden a aumentar cuando el FG cae por debajo de 20 ml/min y se suelen mantener concentraciones en torno a 2,5 mg/dl, sólo aumentando de forma significativa si el paciente recibe al mismo tiempo antiácidos u otros aportes [164].

La administración intravenosa excesiva se encuentra en embarazadas que reciben Mg para la preeclampsia, desarrollando síntomas ellas y su recién nacido. Los que toman grandes cantidades de antiácidos o laxantes con Mg sobre todo si tienen ERC concomitante o una enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción o perforación que pudiera aumentar la absorción [165] también pueden presentar hipermagnesemia.

Se ha descrito en otras circunstancias (Figura 9) pero el mecanismo es desconocido.

Clínica y Diagnóstico

Es una situación seria y potencialmente mortal. Cuando se produce de forma progresiva no suele acompañarse de síntomas [166]. Estos aparecen cuando la concentración de Mg es superior a 4-6 mg/dl y pueden ser:

Mg plasmático de 4 a 6 mEq/L (4.8 a 7.2 mg/dl): Nausea, enrojecimiento, cefalea, letargia, mareo, disminución de reflejos tendinosos.

Mg plasmático de 6 a 10 mEq/L (7.2 a 12 mg/dl): Somnolencia, hipocalcemia, ausencia de reflejos, hipotensión y cambios electrocardiográficos.

Mg plasmático >10 mEq/L (12 mg/dl): Parálisis muscular que conduce a cuadriplejia, apnea, bloqueo y parada cardiaca.

El diagnóstico se basa en los hallazgos del laboratorio y en la historia clínica.

Tratamiento

Igual que en la hipomagnesemia es fundamental la prevención, así los pacientes con ERC no deberían recibir suplementos de Mg o bien, recibir una monitorización estrecha en el caso de hacerlo.

Una vez se presenta la hipermagnesemia, si es moderada y la función renal aceptable sólo precisan la suspensión de la fuente de aporte.

Si hay sintomatología se puede producir un antagonismo temporal del efecto del Mg mediante la administración de Ca intravenoso (cloruro cálcico infundido por una vía central en 2-5 minutos o gluconato cálcico por vía periférica). Al mismo tiempo hay que aumentar la eliminación renal de Mg mediante el aporte de volumen y la administración de furosemida.

En los pacientes con ERC la única forma de eliminar el Mg es mediante diálisis, que es extremadamente eficaz ya que consigue aclaramientos de hasta 100 ml/min [167]. Hay que tener en cuenta al decidir la concentración de Mg en el líquido de diálisis (suele ser entre 0,6 a 1,2 mg/dl) que si es igual a la concentración de Mg sérica total tendremos una ganancia de Mg, ya que existirá un gradiente positivo porque la fracción ultrafiltrable en plasma es el 70% del total.

Si existe peligro de parada cardiorrespiratoria hay que intubar al enfermo y poner marcapasos si es necesario mientras que se extrae el exceso de Mg. Todas estas medidas aparecen resumidas en la [\(Tabla 15\)](#).

Tablas

Tabla 1. Tipos de aprendizaje de la IA
Aprendizaje automático (Machine Learning ML)
Supervisado
No supervisado
Reforzado
Aprendizaje profundo (Deep Learning DL)

Tabla 1.

Tabla 2: Competencias básicas para un médico del futuro

- Excelencia personal en habilidades clínicas y humanísticas
- Dominio de los fundamentos científicos del desempeño del sistema de salud
- Alto nivel para atención a una población mayor
- Permanente control y mejora de la calidad
- Enfoque de equipo para la atención
- Valoración económica para una atención rentable
- Asesor de salud y entrenador de bienestar

Tabla 2.

Figuras

Figura 1. Aumento de la esperanza de vida 1770 a 2021

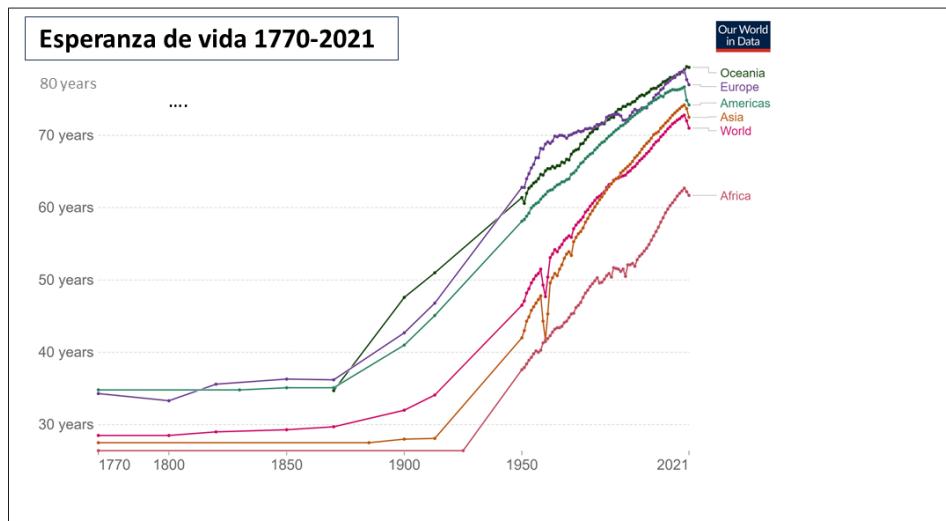


Figura 1.

Figura 2: INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Sistema que imita pensamientos y acciones humanas.

Consiste en 2 tipos de aprendizaje que pueden aprender y mejorar por sí mismos.

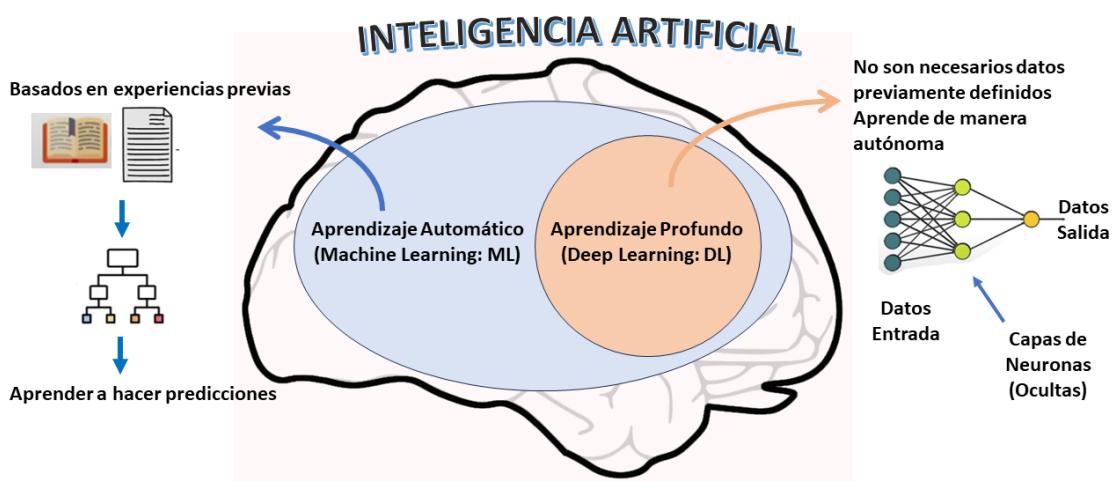


Figura 2.

Figura 3: APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (ML) SUPERVISADO

Disponemos de datos de entrada que ya tienen las respuestas o etiquetas asociadas

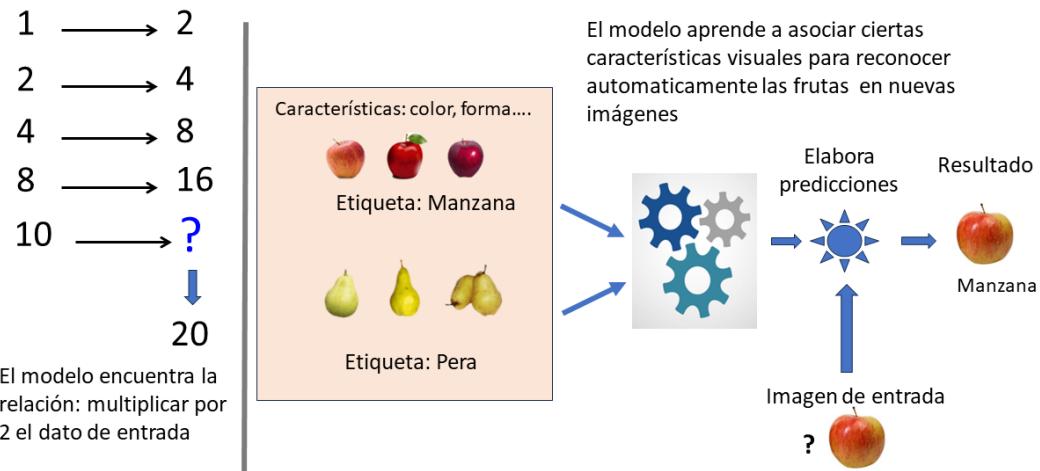


Figura 3.

Figura 4: APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (ML) NO SUPERVISADO

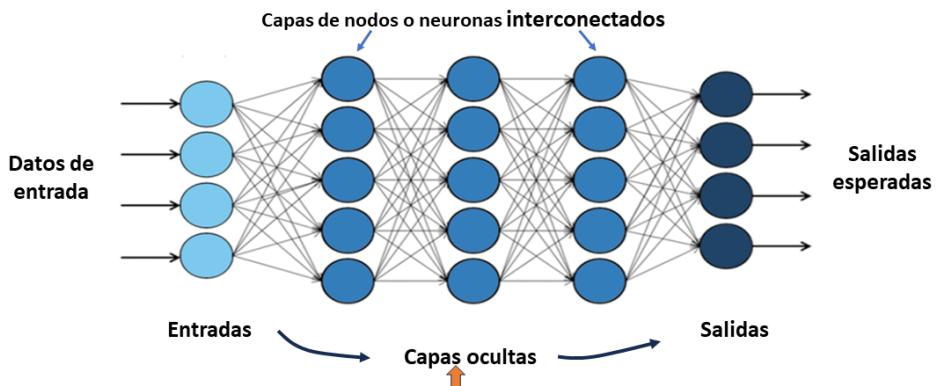
No hay etiquetas, el modelo busca patrones de similitud en un conjunto de datos. No hay datos de entrenamiento



Figura 4.

Figura 5. APRENDIZAJE PROFUNDO (DL)

Red neuronal artificial que consiste en nodos o neuronas (*puntos de conexión en internet que reciben y emiten información*). Son modelos computacionales inspirados en el funcionamiento del cerebro humano.



Permiten que la red pueda aprender características y patrones complejos de datos de entrada de manera automática. Una vez entrenada, la red neuronal puede realizar predicciones o clasificar nuevos datos de entrada sin la necesidad de programación explícita

Figura 5.

Figura 6. Comparación entre la visión humana y la visión artificial

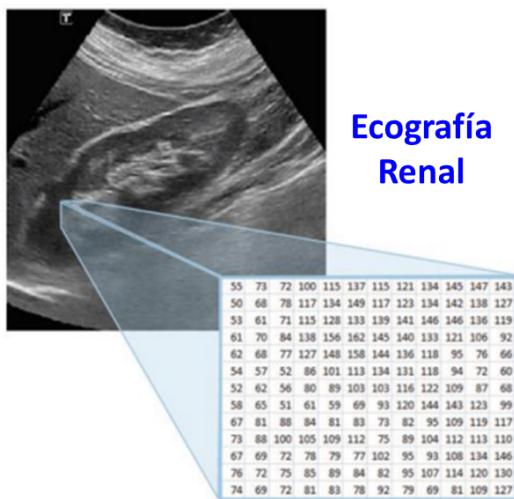
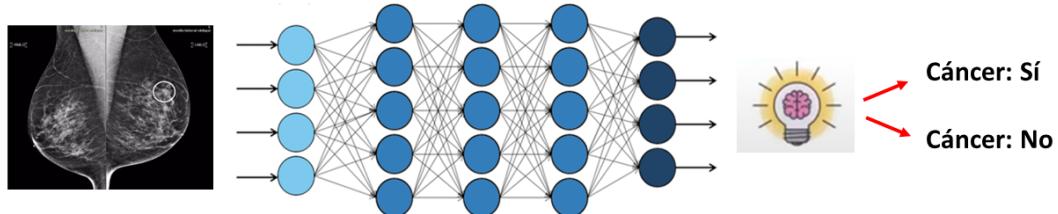


Figura 6.

Figura 7. Como entrenar una red neuronal para detectar el cáncer de mama



- 1.- Recopilación de datos de Ca de mama (epidemiológicos, clínicos, laboratorio y mamografías)
- 2.- Preprocesamiento de datos (limpieza, codificación ..etc)
- 3.- Diseño de una red neuronal convolucional capaz de procesar y analizar imágenes
- 4.- División de datos en dos conjuntos principales: de entrenamiento y de prueba.
- 5.- **Entrenamiento: se presentan miles de imágenes etiquetadas: cáncer sí y cáncer no. Ajuste de pesos y "bias".**
Aprende a reconocer patrones característicos de las imágenes que indican la presencia de cáncer de mama
- 6.- Evaluación del rendimiento: Validación y despliegue

Figura 7.

Figura 8. Resultados con Chatbots del examen médico USMLE (Licencia Médica de USA)

Chatbot: programas informáticos que combinan IA + Procesamiento del lenguaje natural.

ChatGPT: Aplicación de IA especializada en el diálogo

Med-PaLM: desarrollado por Google para proporcionar respuestas de alta calidad a preguntas médicas. Primer sistema de IA en superar la marca de aprobado del Examen de licencia médica de EE. UU. (USMLE).

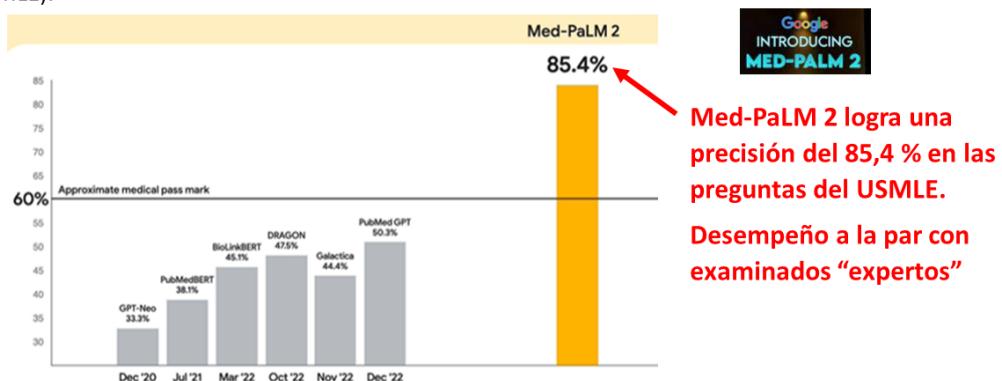


Figura 8.

Figura 9. Ciencias Ómicas

Disciplinas científicas que estudian los componentes moleculares de los seres vivos

Genómica:	Genes, ADN	
Proteómica:	Proteínas	
Transcriptómica:	ARN	
Metabolómica:	Metabolitos	
Epigenómica:	Expresión génica	
Radiómica:	Imágenes	

Nueva Ciencia en rápida evolución:

Algoritmos computacionales aplicados a las imágenes médicas detectan lesiones no visibles al ojo humano, pudiendo predecir la evolución de patologías

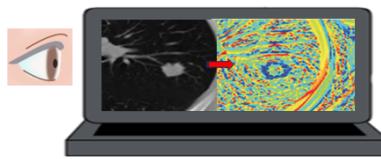
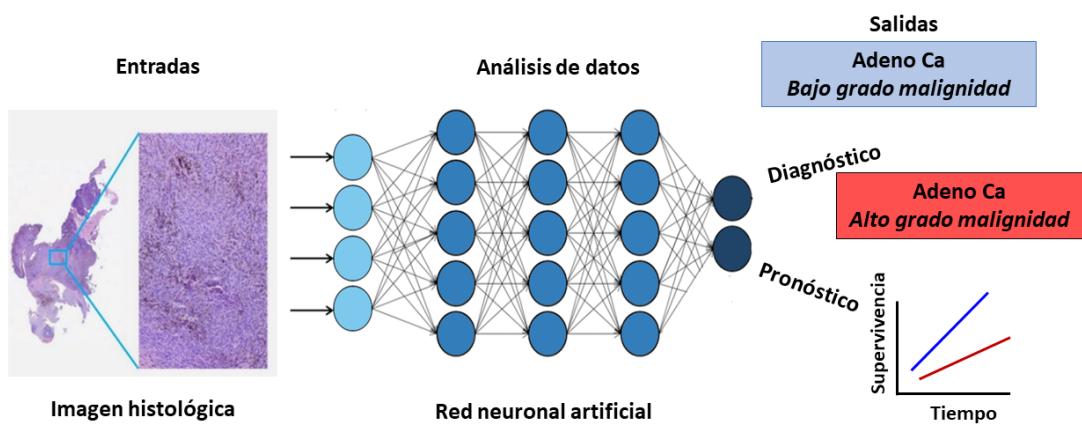


Figura 9.

Figura 10. Tecnología de la IA aplicada al diagnóstico histopatológico



Modificado de: Abouzid, M.; Kaczmarek, E. Deep Learning Approaches in Histopathology. Cancers 2022

Figura 10.

Figura 11. Los medicamentos “de talla única” no llegan a un 60% de eficacia en primera línea terapéutica

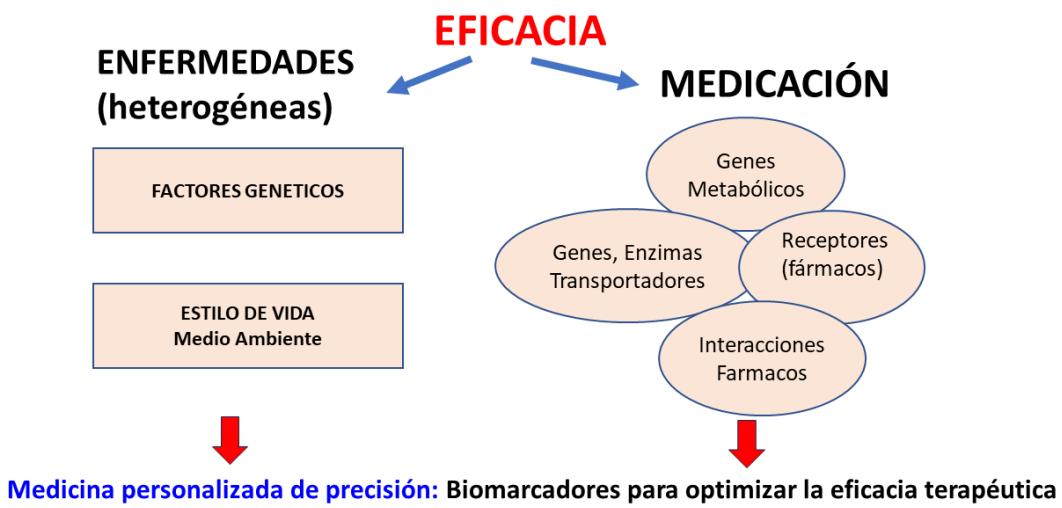


Figura 11.

Figura 12. Medicina de precisión: Terapia con Vacuna mRNA contra el Cáncer (CA)

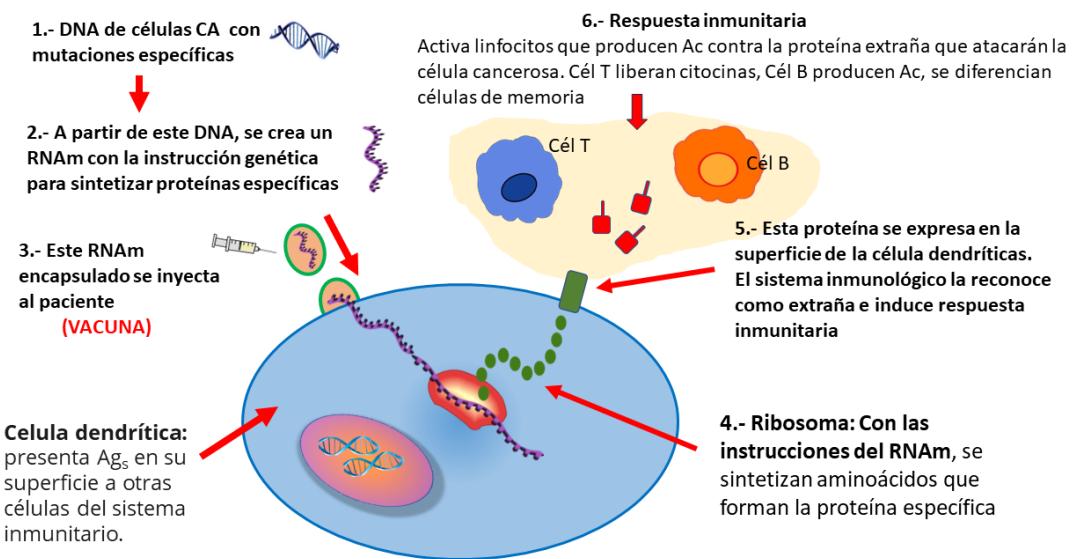


Figura 12.

Figura 13. Medicina Regenerativa: Terapia celular

Bueren J Observatorio de Tendencias.

Consiste en el reemplazo de tejidos dañados y regenerar la función normal.
Utiliza células madre inducidas del paciente o donante.

TIPOS CELULARES UTILIZADOS EN TERAPIA CELULAR

Células Madre embrionarias

Proceden del blastocisto

Capacidad para formar tejidos hasta producir un ser humano completo.



Cel. Madre embrionarias

Células Pluripotenciales inducidas

Viabilidad de cultivar un órgano sólido en otra especie

Transferencia factores transcripción

Células adultas → Reversión a células madre embrionarias

Células madre adultas

Proceden de diferentes tejidos



Capacidad de diferenciarse y regenerar varios tipos celulares o tejidos

DIFERENCIACIÓN - EXPANSIÓN - PROLIFERACIÓN

Reinfusión al paciente para el tratamiento o regeneración de diferente tipo de patologías

Figura 13.

Figura 14. Inmunoterapia celular: Células T con receptor de antígeno químérico (CAR-T))

La inmunoterapia celular se basa en la modificación de células del sistema immunológico para tratar enfermedades, especialmente el cáncer.

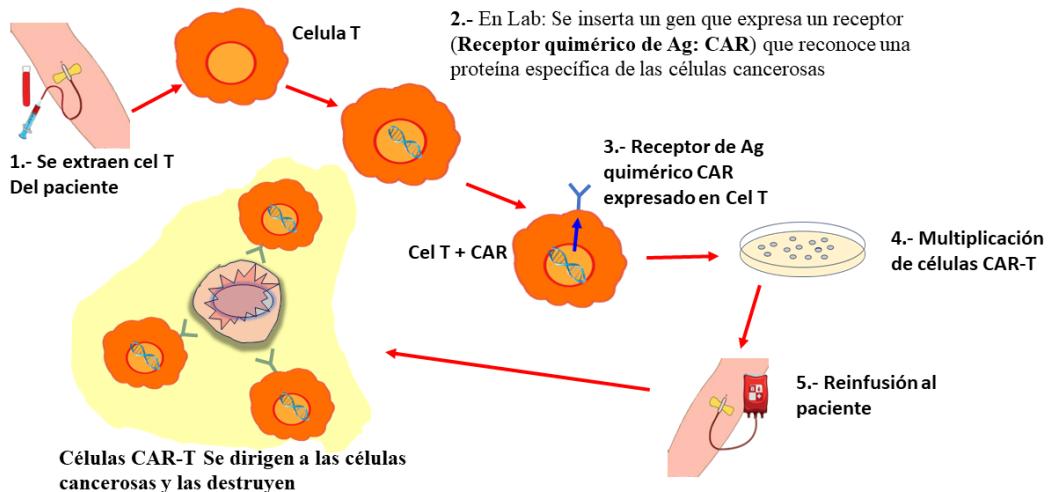


Figura 14.

Figura 15: Terapia reparadora con células madre mesenquimales (MSC)

Las células mesenquimales son un subtipo de células madre adultas que se encuentran en diferentes tejidos del cuerpo: adiposo, el hueso, médula ósea.

Tienen la capacidad para diferenciarse en una variedad de tipos celulares (osteoblastos, condrocitos, adipocitos, miocitos, neuronas...) modular la respuesta inmunitaria y promover la regeneración de tejidos u órganos dañados.

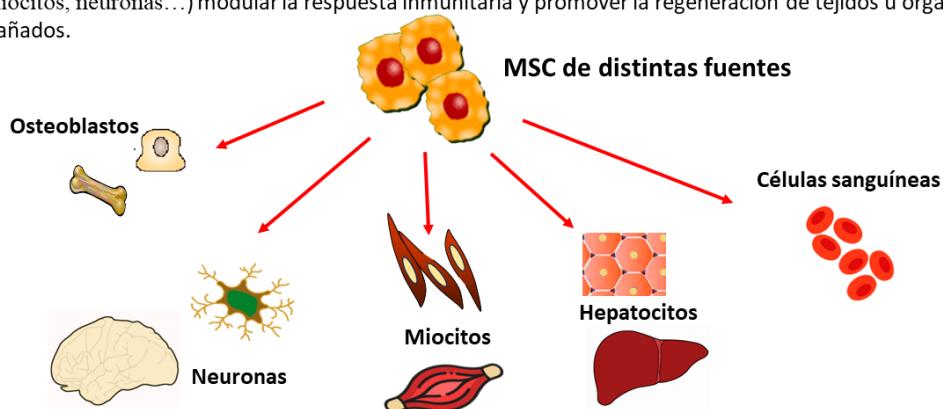
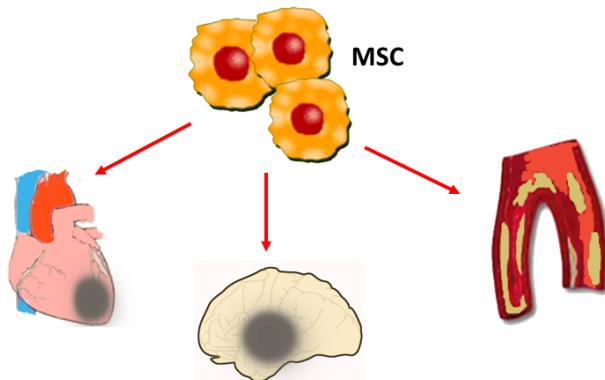


Figura 15.

Figura 16. Células madres mesenquimales (MSC) en regeneración de tejido isquémico

Consiste en la restauración del tejido dañado debido a la falta de flujo sanguíneo. Las MSC pueden secretar factores de crecimiento y moléculas antiinflamatorias que promueven la angiogénesis y la regeneración tisular isquémica, además de propiedades inmunomoduladoras



Szydlak R. Mesenchymal stem cells in ischemic tissue regeneration. World J Stem Cells. 2023 Feb 26;15(2):16-30.

Figura 16.

Figura 17. Terapia Génica (TG)

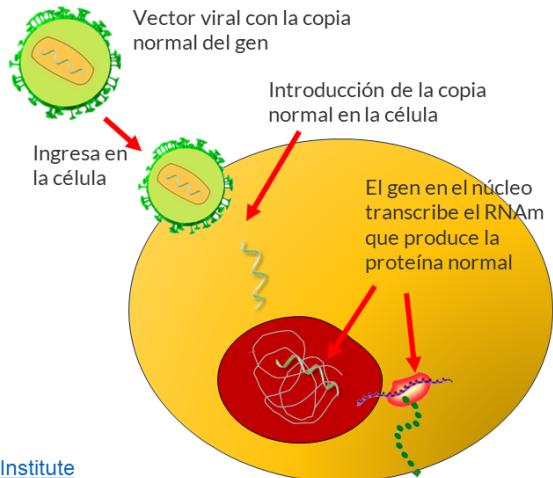
El objetivo de la **terapia génica** es la reparación del gen dañado responsable de la enfermedad.

Cuando un gen es mutado, la proteína codificada se altera y produce un fallo funcional.

La TG implica introducir una copia normal del gen en las células que contienen la versión dañada.

La transferencia de la copia normal se realiza mediante vectores virales para entrar en la célula.

Las células pueden producir entonces la proteína funcional normal.



[National Human Genome Research Institute](https://www.genome.gov/genetics/understanding-genes/therapeutic-approaches/genetic-therapy)

Figura 17.

Figura 18. Terapia Génica Somática

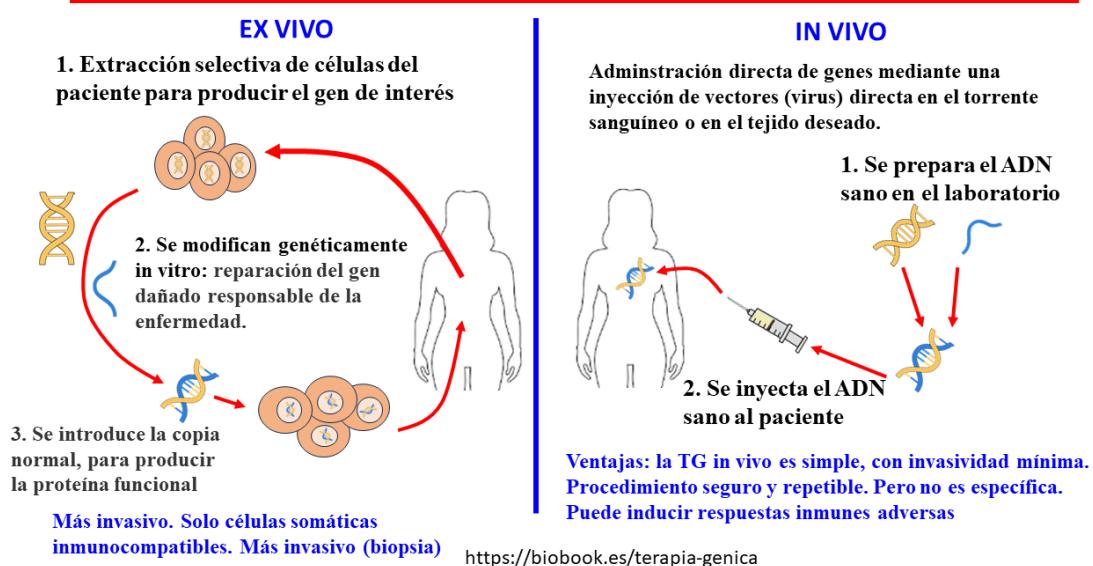
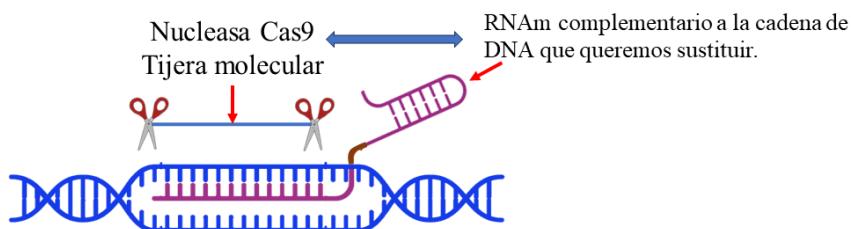


Figura 18.

Figura 19 : Edición Génica. El sistema CRISPR/Cas 9

Edición génica: inserción, eliminación o sustitución de secuencias de ADN dentro de un genoma de un organismo o célula.



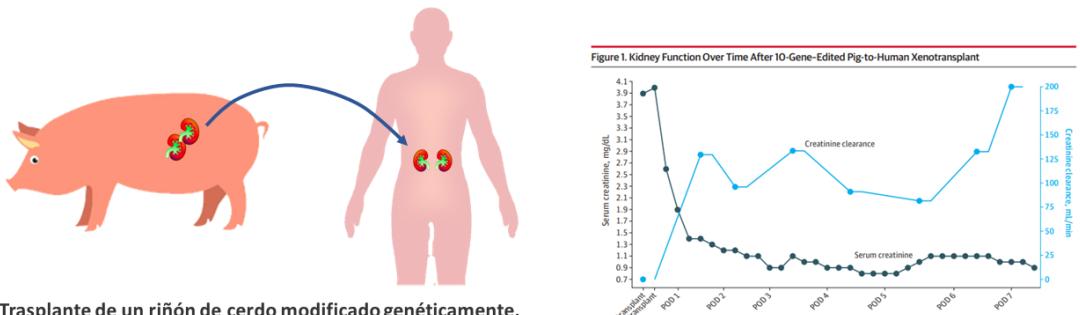
La enzima Cas9 corta la cadena de DNA en los puntos señalados por RNAm complementario

Luego la célula utiliza una copia exacta del ADN como plantilla para sustituir la secuencia defectuosa.

Tratamiento reciente aprobado para la β-Talasemia (mutación del gen de la hemoglobina)

Figura 19.

Figura 20. Éxito de xenotransplantes con riñones de cerdo editados genéticamente en paciente con muerte cerebral y fallo renal.

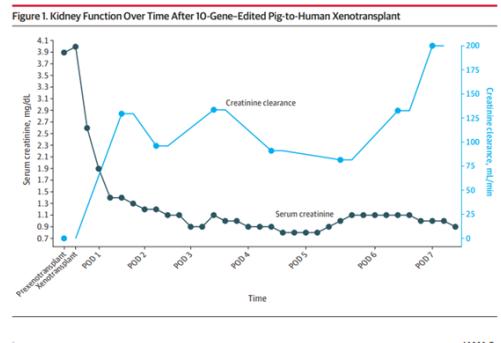


Trasplante de un riñón de cerdo modificado genéticamente.

Los órganos del animal -generados por la empresa Revivicor- albergaban diez modificaciones genéticas, cuatro genes porcinos inactivos y seis genes humanos añadidos.

Al paciente se le extirparon los dos riñones y se le suspendió la diálisis, tras lo que se le practicó un xenotrasplante compatible.

Funcionó durante 32 días en el cuerpo de un hombre en muerte cerebral con insuficiencia renal.



jamasurgery.com JAMA Su

Jamasurgery_locke_2023_Id_230010_1
692117035.26107 (August, 2023)

Figura 20.

Figura 21. Modelos biológicos de ingeniería de tejidos

Ingeniería de tejidos (modelo biológico clásico)

Se crean **andamios tridimensionales** ("scaffolds"), que actúan como matrices.

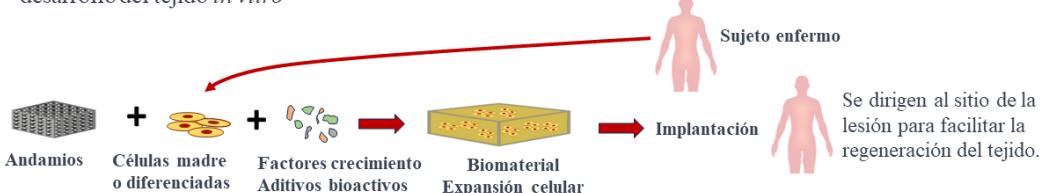


Materiales biocompatibles y biodegradables. Los biopolímeros son los más utilizados

A los andamios se incorporan células específicas (células madre o células diferenciadas)



Añadiendo factores de crecimiento y estímulos bioactivos o mecánicos se induce el desarrollo del tejido *in vitro*



Ingeniería de desarrollo

Paso siguiente en el desarrollo de tratamientos regenerativos

Se aplican señales biológicas específicas para dirigir la diferenciación y desarrollo regeneración de tejidos y órganos. Puede llevar a un desarrollo más natural y específica del tejido.

Figura 21.

Figura 22. Bioingeniería de órganos completos

El objetivo es crear órganos funcionales completos en el laboratorio: **Terapia celular + ingeniería de tejidos**.
Se obtienen estructuras de sostén descelularizadas (andamio tridimensional) que imitan la estructura de un órgano natural.
Las células se desarrollan en estos andamios hasta que forman un órgano funcional.
Se han creado con éxito pequeños órganos como el hígado, el corazón y los riñones en el laboratorio.



Figura 22.

Figura 23. Medicamentos biológicos

El principio activo está producido por un organismo vivo o deriva de un organismo vivo por métodos de ADN recombinante y/o expresión génica controlada.

En general son polipéptidos, glicoproteínas o ácidos nucleicos producidos y secretados por células vivas especialmente diseñadas genéticamente.

Etapas

1.- Desarrollar una célula huésped e incorporar la secuencia de ADN humano que codifica la proteína deseada usando un vector.

2.- Realizar un banco de células, cultivo celular y producción de proteínas. Se recoge el medio de cultivo con la proteína excretada
Purificación, test y formulación de la proteína

3.- Almacenamiento y transporte en condiciones de preservación.
Requieren condiciones especiales de almacenamiento y transporte para garantizar integridad y estabilidad del producto

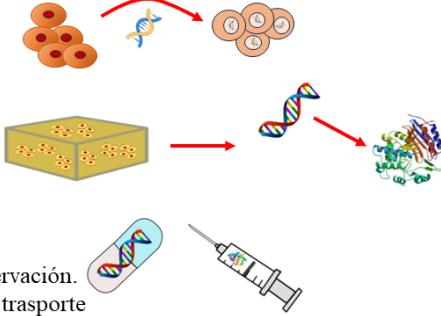
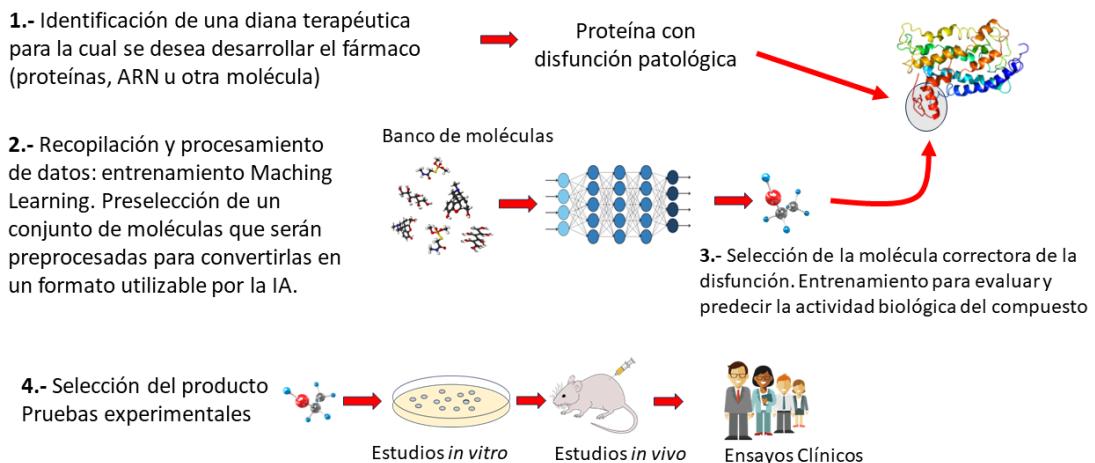


Figura 23.

Figura 24. IA: Aprendizaje automático y descubrimiento de medicamentos



Un ejemplo de un diseño de medicamentos por IA son los inhibidores del Check-Point

Figura 24.

Figura 25: Robot quirúrgico uniportal con Nitinol SHURui



Uniportal fully robotic-assisted sleeve resections: surgical technique and initial experience of 30 cases. Ann Cardiothorac Surg. 2023 Jan 31;12(1):9-22

Robot quirúrgico sucesor del robot da Vinci.
Realiza medicina uniportal RATS menos invasiva
Aplicado para cirugía toracoscópica: Lobectomías con **única incisión, Vista 3D**
Trabaja con alambres de Nitinol (niquel-titanio): aleación con memoria de forma (espirales, stent..)



Figura 25.

Figura 26. Microrobot en el interior del cuerpo humano

Microrobots: Microrodillos o “Microrollers” del tamaño de las células sanguíneas que navegan por las paredes de los vasos dirigidos por un campo magnético externo o accionados acústicamente.

Constan de 2 partes:

Mitad para dirigir los movimientos del microrobot desde un campo magnético giratorio externo.

Alapan Y, Bozuyuk U, Karacakol A, Sitti M. Multifunctional surface microrollers for targeted cargo delivery in physiological blood flow. *Sci Robot.* 2020 May 20;5(42)

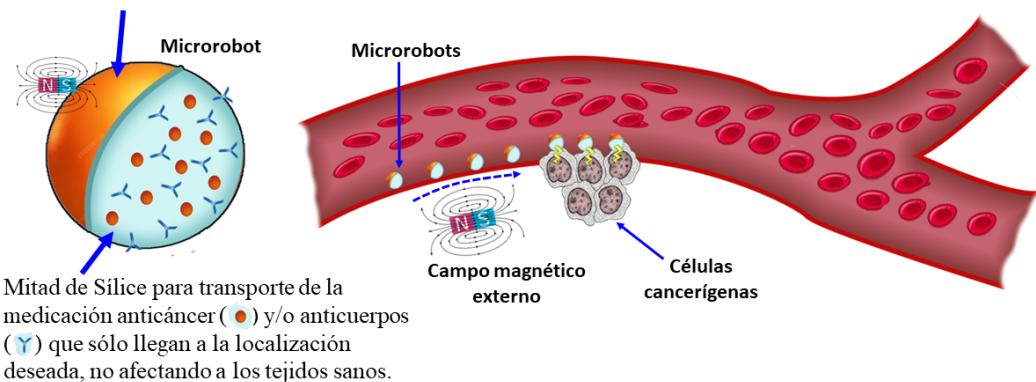


Figura 26.

FIGURA 27. TRAYECTORIA VITAL

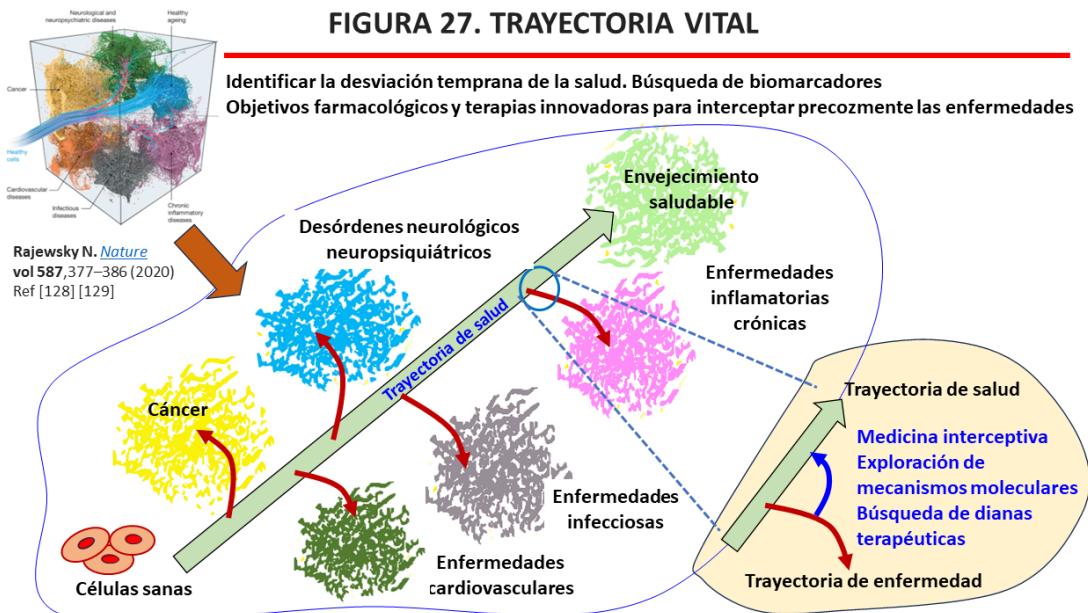


Figura 27.

Figura 28. Síndromes progeroides: Envejecimiento prematuro

Mutación en el gen de la Lamina A en la membrana nuclear con producción de una proteína disfuncionante.

Estas disfunciones afectan diversos procesos celulares, como la replicación del ADN, la transcripción génica y la organización nuclear. **Dando lugar a envejecimiento prematuro**



PMFarma. Izpizua JC LIII lección Conmemorativa Jimenez Diaz 2022

Progeria de Hutchinson-Gilford

Aplicando la tecnología CRISP-Cas9 (ref 134) se ha podido corregir esa mutación en ratones, demostrando que el envejecimiento prematuro no ocurría.

Figura 28.

Figura 29. Epigenética y Trayectoria vital

Genes  Ambiente

Epigenética: Mecanismos de regulación de expresión y silenciamiento de genes, sin cambios en la secuencia de DNA. Dependiendo de la homeostasis y de factores ambientales sólo se expresan \approx el 20 % de los genes

Epigenoma: Moléculas en contacto con el ADN (“**marcadores epigenéticas**”) que le dicen “cuando” y “dónde” expresarse. Se transmiten de una célula a otra, y de una generación a la otra.

Las marcas epigenéticas: metilación de la citosina; modificación de las histonas, permiten o no la expresión de un gen en base a la descompresión del ADN. **Si el gen no se transcribe, la proteína no se sintetiza.**



Al metilarse la citosina en regiones promotoras,  la cromatina se mantiene condensada en la histona, e impide que se transcriba el gen.

El gen permanece inactivado cuando la cromatina está condensada; y se puede expresar cuando la cromatina está abierta.

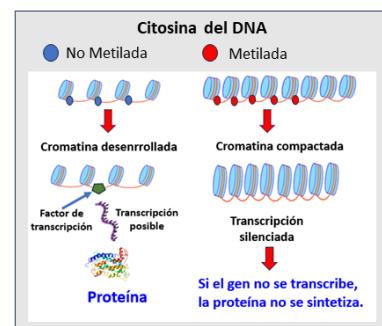


Figura 29.

Figura 30 ¿Podemos cambiar la trayectoria de nuestro epigenoma ?

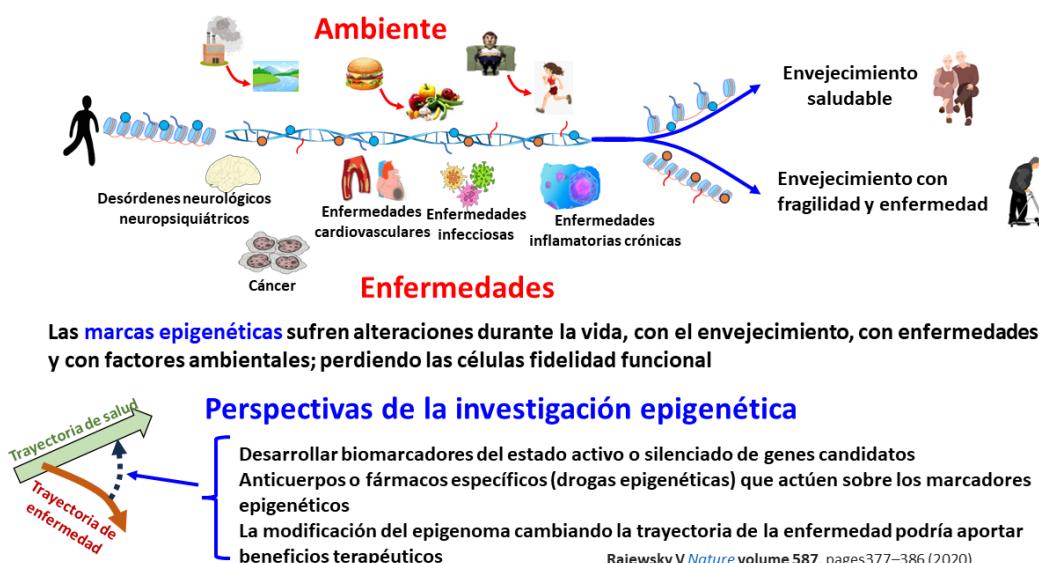


Figura 30.

Referencias bibliográficas

- 1 . Our world in data <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Our+world+in+data>
- 2 . Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, Leong TY, Manrai AK, Rubin EJ. Artificial Intelligence in Medicine. N Engl J Med. 2023 Mar 30;388(13):1220-1221
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar+30%3B388%2813%29%3A1220-1221>
- 3 . Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, et al. A guide to deep learning in healthcare. Nat Med 2019 251. 2019;25(1):24-29 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B25%281%29%3A24-29>
- 4 . Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. N Engl J Med. 2023 Mar 30;388(13):1233-1239
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar+30%3B388%2813%29%3A1233-1239>
- 5 . Sallam M. ChatGPT Utility in Healthcare Education, Research, and Practice: Systematic Review on the Promising Perspectives and Valid Concerns. Healthcare (Basel). 2023 Mar 19;11(6):887.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar+19%3B11%286%29%3A887>
- 7 . Kung TH, Cheatham M, Medenilla A, Sillos C, De Leon L, Elepaño C, Madriaga M, Aggabao R, Diaz-Candido G, Maningo J, Tseng V. Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. PLOS Digit Health. 2023 Feb 9;2(2):e0000198]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Feb+9%3B2%282%29%3Ae0000198%5D>
- 8 . Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. N Engl J Med. 2023 Mar 30;388(13):1233-1239.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5D>
- 10 . <https://www.nuance.com/healthcare/ambient-clinical-intelligence.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html%5D>
- 11 . Chat GPT ¿Cómo funciona el CHAT GPT? <https://chat.openai.com/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F%5D>
- 12 . Fernandes AC, Souto MEVC. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. N Engl J Med. 2023 Jun 22;388(25):2399-2400Desafíos éticos y de seguridad del Chat GPT3.<https://chat.openai.com/> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F>

- 13** . Chat GPT desafíos éticos y de seguridad del Chat GPT3, <https://chat.openai.com/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F>
- 14** . Van Dis EAM, Bollen J, van Rooij R, Zuidema W, Bockting CL: ChatGPT: five priorities for research. Nature 614:224-226, 2023.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5D>
- 15** . <https://cdn.medicalfuturist.com/wp-content/uploads/2023/04/5.-AI-infographics.png>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=png%5D>
- 16** . <https://openai.com/dall-e-2> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2Fdall-e-2>
- 17** . <https://www.humata.ai/>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ai%2F%5D>
- 18** . <https://es.wix.com/>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F%5D>
- 19** . <https://www.revoicer.com/index.html>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html%5D>
- 20** . <https://www.synthesia.io/>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=io%2F%5D>
- 21** . <https://support.beautiful.ai/hc/en-us> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ai%2Fhc%2Fen-us>
- 22** . <https://www.medinreal.com/>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F%5D>
- 23** . <https://repositorio.comillas.edu/xmlui/bitstream/handle/11531/4873/IIT-14-153A.pdf?sequence=1>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf%3Fsequence%3D1>
- 24** . S. J. Mooney, D. J. Westreich, and A. M. El-Sayed, *‘Epidemiology in the era of big data,’* Epidemiology, vol. 26, no. 3, pp. 390-394, 2015.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=390%20%80%93394%2C+2015>
- 25** . Das AK, Gopalan SS. Epidemiology of COVID-19 and Predictors of Recovery in the Republic of Korea. Pulm Med. 2020 Jul 30;2020:7291698
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+Jul+30%3B2020%3A7291698>
- 26** . NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Diminishing benefits of urban living for children and adolescents''' growth and development. Nature. 2023 Mar;615(7954):874-883
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar%3B615%287954%29%3A874-883>
- 27** . Rajpurkar P, Lungren MP. The Current and Future State of AI Interpretation of Medical Images. N Engl J Med. 2023 May 25;388(21):1981-1990
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+May+25%3B388%2821%29%3A1981-1990>
- 28** . Pease M, Arefan D, Barber J, et al. Outcome prediction in patients with severe traumatic brain injury using deep learning from head CT scans. Radiology 2022;304:385-94..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=>
- 29** . Jiang Y, Zhang Z, Yuan Q, et al. Predicting peritoneal recurrence and diseasefree survival from CT images in gastric cancer with multitask deep learning: a retrospective study. Lancet Digit Health 2022;4(5):e340-e350]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+Digit+Health+2022%3B4%285%29%3Ae340-e350%5D>
- 31** . Yuan N, Kwan AC, Duffy G, Theurer J, Chen JH, Nieman K, Botting P, Dey D, Berman DS, Cheng S, Ouyang D. Prediction of Coronary Artery Calcium Using Deep Learning of Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr. 2023 May;36(5):474-481]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+May%3B36%285%29%3A474-481%5D>
- 32** . https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_CIENCIAS_OMICAS.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf>

- 33** . Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiecki P, Gibbs P, Cook G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* 2020 ;61(4):488-495]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+3B61%284%29%3A488-495%5D>
- 35** . Larson DB, Froehle CM, Johnson ND, Towbin AJ. Communication in diagnostic radiology: meeting the challenges of complexity. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203: 957-64.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5D>
- 36** . Moor M, Banerjee O, Abad ZSH, et al. Foundation models for generalist medical artificial intelligence. *Nature* 2023;616: 259-65] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nature+2023%3B616%3A+259-65%5D>
- 37** . Lång K, Josefsson V, Larsson AM, Larsson S, Högberg C, Sartor H, Hofvind S, Andersson I, Rosso A. Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. *Lancet Oncol.* 2023 Aug;24(8):936-944]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Aug%3B24%288%29%3A936-944%5D>
- 38** . McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature.* 2020 Jan;577(7788):89-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+Jan%3B577%287788%29%3A89-94>
- 39** . Najjar R. Redefining Radiology: A Review of Artificial Intelligence Integration in Medical Imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2023 ;13(17):2760
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+%3B13%2817%29%3A2760>
- 40** . Tajmir S.H., Alkasab T.K. Toward Augmented Radiologists: Changes in Radiology Education in the Era of Machine Learning and Artificial Intelligence. *Acad. Radiol.* 2018;25:747-750.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B25%3A747%288%29%3A93750>
- 41** . Liew C. The Future of Radiology Augmented with Artificial Intelligence: A Strategy for Success. *Eur. J. Radiol.* 2018;102:152-156.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5D>
- 42** . van Leeuwen KG, de Rooij M, Schalekamp S, van Ginneken B, Rutten MJCM. How does artificial intelligence in radiology improve efficiency and health outcomes? *Pediatr Radiol.* 2022 ;52(11):2087-2093.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+%3B52%2811%29%3A2087-2093>
- 43** . Shin HJ, Han K, Ryu L, Kim EK. The impact of artificial intelligence on the reading times of radiologists for chest radiographs. *NPJ Digit Med.* 2023 Apr 29;6(1):82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Apr+29%3B6%281%29%3A82>
- 44** . Kim I, Kang K, Song Y, Kim TJ. Application of Artificial Intelligence in Pathology: Trends and Challenges. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 15;12(11):2794].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Nov+15%3B12%2811%29%3A2794%5D>
- 45** . Ahmed AA, Abouzid M, Kaczmarek E. Deep Learning Approaches in Histopathology. *Cancers (Basel)*. 2022 26;14(21):5264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+26%3B14%2821%29%3A5264>
- 46** . Cruz-Roa, A. et al. Automatic detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with convolutional neural networks. In Proc. SPIE Medical Imaging Vol. 9041, 904103 (2014).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9041%2C+904103+%282014%29>
- 47** . Ertosun, M. G. & Rubin, D. L. Automated grading of gliomas using deep learning in digital pathology images: a modular approach with ensemble of convolutional neural networks. In Proc. American Medical Informatics Association Annual Symposium 1899-1908 (2015).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=American+Medical+Informatics+Association+Annual+Symposium+1899-1908%282015%29>

- 48** . HermSEN, M. et al. Deep learning-based histopathologic assessment of kidney tissue. *J. Am. Soc. Nephrol.* 30, 1968-1979 (2019).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=30%2C+1968%20%931979+%282019%29>
- 49** . Litjens, G. et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Sci. Rep.* 6, 26286 (2016).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6%2C+26286+%282016%29>
- 50** . Litjens, G. et al. 1399 H&E-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: the CAMELYON dataset. *GigaScience* 7, giy065 (2018).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=GigaScience+7%2C+giy065+%282018%29>
- 51** . Reis-Filho JS, Kather JN. Overcoming the challenges to implementation of artificial intelligence in pathology. *J Natl Cancer Inst.* 2023 Jun 8;115(6):608-612.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Jun+8%3B115%286%29%3A608-612>
- 52** . Chat GPT 4. Dificultades para la aplicación de la IA en la patología digital <https://chat.openai.com/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F>
- 53** . van der Laak J, Litjens G, Ciompi F. Deep learning in histopathology: the path to the clinic. *Nat Med.* 2021 May;27(5):775-784.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+May%3B27%285%29%3A775-784>
- 54** . Raciti P, Sue J, Retamero JA, Ceballos R, et al Clinical Validation of Artificial Intelligence-Augmented Pathology Diagnosis Demonstrates Significant Gains in Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 Dec 20. doi: 10.5858/arpa.2022-0066-OA.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022-0066-OA>
- 55** .
https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/181/medicina_personalizada_de_precision_en_espana_mapa_d
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=es%2Frecursos%2Fpublicaciones%2F181%2Fmedicina_personalizada_d
- 56** .
https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Documents/IMPaCT%20Web/PLAN_ESTRATEGICO_IMPaCT.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf>
- 57** . Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, Svane IM. Clinical advances and ongoing trials on RNAm vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):e450-e458.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Oct%3B23%2810%29%3Ae450-e458>
- 58** . Yamanaka, S. Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. *Nature.* 2009.,460:49-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%2C460%3A49-52>
- 59** . Wang J, Xie W, Li N, et al Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell.* 2023 Sep 7;30(9):1235-1245.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Sep+7%3B30%289%29%3A1235-1245>
- 60** . <https://www.cancer.gov/>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2F5D>
- 61** . Pettitt D, Arshad Z, Smith J, Stanic T, Holländer G, Brindley D. CAR-T Cells: A Systematic Review and Mixed Methods Analysis of the Clinical Trial Landscape. *Mol Ther.* 2018 Feb 7;26(2):342-353.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5D>
- 62** . Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:321.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BMC+Musculoskelet+Disord+2015%3B16%3A321>
- 63** . Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Muiños-López E, Paiva B, Granero-Moltó F, et al. Combination of Intra-Articular and Intraosseous Injections of Platelet Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis: A Pilot

Study. Biomed Res Int 2016;2016: 4868613.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biomed+Res+Int+2016%3B2016%3A+4868613>

64 . Loo SJQ, Wong NK. Advantages and challenges of stem cell therapy for osteoarthritis (Review). Biomed Rep. 2021 Aug;15(2):67.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Aug%3B15%282%29%3A67>

65 . Zhu C, Wu W, Qu X. Mesenchymal stem cells in osteoarthritis therapy: a review. Am J Transl Res. 2021 Feb 15;13(2):448-461.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Feb+15%3B13%282%29%3A448-461>

66 . Carneiro DC, Araújo LT, Santos GC, Damasceno PKF, Vieira JL, Santos RRD, Barbosa JDV, Soares MBP. Clinical Trials with Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis: Challenges in the Regeneration of Articular Cartilage. Int J Mol Sci. 2023 Jun 9;24(12):9939

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Jun+9%3B24%2812%29%3A9939>

67 . Arjmand B, Abedi M, Arabi M, Alavi-Moghadam S, Rezaei-Tavirani M, Hadavandkhani M, Tayanloo-Beik A, Kordi R, Roudsari PP, Larijani B. Regenerative Medicine for the Treatment of Ischemic Heart Disease; Status and Future Perspectives. Front Cell Dev Biol. 2021 Sep 10;9:704903

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Sep+10%3B9%3A704903>

68 . Szydlak R. Mesenchymal stem cells in ischemic tissue regeneration. World J Stem Cells. 2023 Feb 26;15(2):16-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Feb+26%3B15%282%29%3A16-30>

69 . Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Dec 24;12(12) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016+Dec+24%3B12%2812%29>

70 . Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, et al . Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]) Circ Res. 2017;121: 1192-1204 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B121%3A+1192%2880%931204>

71 . Razeghian-Jahromi I, Matta AG, Canitrot R, Zibaeenezhad MJ, Razmkhah M, Safari A, Nader V, Roncalli J. Surfing the clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy. Stem Cell Res Ther. 2021 Jun 23;12(1):361.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Jun+23%3B12%281%29%3A361>

72 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/holoclar-epar-summary-public_es.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf>

73 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/strimvelis-epar-summary-public_es.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf>

74 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/chondrolect-epar-summary-public_es.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf>

75 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/provenge-epar-summary-public_es.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf>

76 . <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=eu%2Fen%2Fnews%2Ffirst-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>

77 . <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aloferse>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=eu%2Fen%2Fmedicines%2Fhuman%2FEPAR%2Falofis>

- 78** . High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. N Engl J Med. 2019 Aug 1;381(5):455-464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Aug+1%3B381%285%29%3A455-464>
- 79** . Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy: Where Do We Stand in 2023? Viruses. 2023 Mar 7;15(3):698 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar+7%3B15%283%29%3A698>
- 80** . Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. Annu Rev Med. 2023 Jan 27;74:413-426 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Jan+27%3B74%3A413-426>
- 81** . Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Subramanian PS, et al ; LHON REFLECT Study Group. Randomized trial of bilateral gene therapy injection for m.11778G>A MT-ND4 Leber optic neuropathy. Brain. 2023 Apr 19;146(4):1328-1341. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Apr+19%3B146%284%29%3A1328-1341>
- 82** . Cesur-Ergün B, Demir-Dora D. Gene therapy in cancer. J Gene Med. 2023 Jun 24:e3550. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Jun+24%3Ae3550>
- 83** . Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al . CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):252-260. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Jan+21%3B384%283%29%3A252-260>
- 84** . Christakopoulos GE, Telange R, Yen J, Weiss MJ. Gene Therapy and Gene Editing for β -Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2023 Apr;37(2):433-447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Apr%3B37%282%29%3A433-447>
- 85** . Wolf DP, Mitalipov PA, Mitalipov SM. Principles of and strategies for germline gene therapy. Nat Med. 2019 Jun;25(6):890-897 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Jun%3B25%286%29%3A890-897>
- 86** . [<https://biobook.es/terapia-genica>] [High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. N Engl J Med. 2019 Aug 1;381(5):455-464 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Aug+1%3B381%285%29%3A455-464>
- 87** . Redman M, King A, Watson C, King D. What is CRISPR/Cas9? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016 Aug;101(4):213-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016+Aug%3B101%284%29%3A213-5>
- 88** . Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al . CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):252-260 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Jan+21%3B384%283%29%3A252-260>
- 89** . Cooper DKC, Hara H, Iwase H, et al Justification of specific genetic modifications in pigs for clinical organ xenotransplantation. Xenotransplantation. 2019 Jul;26(4):e12516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Jul%3B26%284%29%3Ae12516>
- 90** . Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022 May 19;386(20):1889-1898.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5D>
- 91** . Locke JE, Kumar V, Anderson D, Porrett PM. Normal Graft Function After Pig-to-Human Kidney Xenotransplant. JAMA Surg. 2023 Aug 16:e232774 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Aug+16%3Ae232774>
- 92** . Papantoniou I, Nilsson Hall G, Loverdou N, et al Turning Nature's own processes into design strategies for living bone implant biomanufacturing: a decade of Developmental Engineering. Adv Drug Deliv Rev. 2021 Feb;169:22-39 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Feb169%3A22-39>
- 93** . <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/ingenier%C3%ADa-de-tejidos-y-medicina-regenerativa-0> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fespanol%2Ftemas-cientificos%2Fingenier%C3%ADa-de-tejidos-y-medicina-regenerativa-0>

- 94** . Paternoster JL, Vranckx JJ. State of the Art of Clinical Applications of Tissue Engineering in 2021. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022 Jun;28(3):592-612.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Jun%3B28%283%29%3A592-612>
- 95** . Qin J, Chen F, Wu P, Sun G. Recent Advances in Bioengineered Scaffolds for Cutaneous Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Mar 1;10:841583.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Mar+1%3B10%3A841583>
- 96** . Kwon H, Brown WE, Lee CA, Wang D, Paschos N, Hu JC, Athanasiou KA. Surgical and tissue engineering strategies for articular cartilage and meniscus repair. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Sep;15(9):550-570. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Sep%3B15%289%29%3A550-570>
- 97** . Bhattacharjee P, Kundu B, Naskar D, Kim HW, Maiti TK, Bhattacharya D, Kundu SC. Silk scaffolds in bone tissue engineering: An overview. *Acta Biomater.* 2017 Nov;63:1-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017+Nov%3B63%3A1-17>
- 98** . Lai P, Sheng M, Ye JH, Tang ZX, Hu S, Wang B, Yuan JL, Yang YH, Zhong YM, Liao YL. Research trends in cardiovascular tissue engineering from 1992 to 2022: a bibliometric analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Aug 1;10: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Aug+1%3B10%3A>
- 99** . Wang Y, Keshavarz M, Barhouse P, Smith Q. Strategies for Regenerative Vascular Tissue Engineering. *Adv Biol (Weinh).* 2023 May;7(5) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+May%3B7%285%29>
- 100** . Yang J, Dang H, Xu Y. Recent advancement of decellularization extracellular matrix for tissue engineering and biomedical application. *Artif Organs.* 2022 Apr;46(4):549-567.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Apr%3B46%284%29%3A549-567>
- 101** . De Francisco ALM. Biosimilares en Nefrología . Nefrología al día. <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-biosimilares-nefrologia-411> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=org%2Fes-articulo-biosimilares-nefrologia-411>
- 102** . Kolluri S, Lin J, Liu R, Zhang Y, Zhang W. Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review. *AAPS J.* 2022 Jan 4;24(1):19
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Jan+4%3B24%281%29%3A19>
- 103** . Á. L. Martín de Francisco, F. Alonso García, P. García García, E. Gutiérrez Martínez, L. F. Quintana Porras, B. Quiroga Gili, M. Macía Heras, I. Torregrosa Maicas. Efectos Renales Adversos de la Inmunoterapia. *Nefrologia al dia* <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-efectos-renales-adversos-inmunoterapia-506> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=org%2Fes-articulo-efectos-renales-adversos-inmunoterapia-506>
- 104** . Trenfield SJ, Awad A, Madla CM, Hatton GB, Firth J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019 Oct;16(10):1081-1094 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Oct%3B16%2810%29%3A1081-1094>
- 105** . Faulkner-Jones A, Fyfe C, Cornelissen DJ, Gardner J, King J, Courtney A, Shu W. Bioprinting of human pluripotent stem cells and their directed differentiation into hepatocyte-like cells for the generation of mini-livers in 3D. *Biofabrication.* 2015 Oct 21;7(4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015+Oct+21%3B7%284%29>
- 106** . Chat GPT3 Ejemplos de aplicaciones y soluciones de salud digital. <https://chat.openai.com/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F>
- 107** . Estrategias de salud del SNS en España.
https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/pdf/Estrategia_de_Salud_Digital_del_SNS.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pdf>

- 108** . Peters BS, Armijo PR, Krause C, Choudhury SA, Oleynikov D. Review of emerging surgical robotic technology. *Surg Endosc*. 2018 Apr;32(4):1636-1655.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018+Apr%3B32%284%29%3A1636-1655>
- 109** . Bramhe S, Pathak SS. Robotic Surgery: A Narrative Review. *Cureus*. 2022 Sep 15;14(9)][Chat GPT3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Sep+15%3B14%289%29%5D%5BChat+GPT3>
- 110** . Cepolina F, Razzoli RP. An introductory review of robotically assisted surgical systems. *Int J Med Robot*. 2022 Aug;18(4):e2409.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Aug%3B18%284%29%3Ae2409>
- 111** . Domínguez-Rosado I, Mercado MA. The future of technology and robotics in surgery. *Rev Invest Clin*. 2021;73(5):326-328. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021%3B73%285%29%3A326-328>
- 112** . Leal Ghezzi T, Campos Corleta O. 30 Years of Robotic Surgery. *World J Surg*. 2016 Oct;40(10):2550-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016+Oct%3B40%2810%29%3A2550-7>
- 113** . Da Vinci Surgical System <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2Fen-us%2Fproducts-and-services%2Fda-vinci>
- 114** . Senhance Surgical System [<https://transenterix.com/products/senhance-surgical-system>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2Fproducts%2Fenhance-surgical-system%5D>
- 114** . Senhance Surgical System [<https://transenterix.com/products/senhance-surgical-system>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2Fproducts%2Fenhance-surgical-system%5D>
- 115** . Versius Surgical System: [<https://cmrsurgical.com/versius/>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2Fversius%2F%5D>
- 116** . Mako Robotic-Arm Assisted Surgery System:
[<https://www.stryker.com/us/en/portfolios/orthopaedics/mako-robotic-arm-assisted-surgery.html>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html%5D>
- 117** . HUGO_z <https://www.medtronic.com/covidien/es-cl/robotic-assisted-surgery/hugo-ras-system.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html%5D>
- 117** . HUGO_z <https://www.medtronic.com/covidien/es-cl/robotic-assisted-surgery/hugo-ras-system.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html%5D>
- 118** . Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, Gallego-Poveda J, Paradela M, Li S, Garcia A, Bale M, Motas N. Uniportal fully robotic-assisted sleeve resections: surgical technique and initial experience of 30 cases. *Ann Cardiothorac Surg*. 2023 Jan 31;12(1):9-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Jan+31%3B12%281%29%3A9-22>
- 119** . Barba P, Stramiello J, Funk EK, Richter F, Yip MC, Orosco RK. Remote telesurgery in humans: a systematic review. *Surg Endosc*. 2022 May;36(5):2771-2777
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+May%3B36%285%29%3A2771-2777>
- 120** . Telestration https://www.saladeprensa.vodafone.es/c/notas-prensa/np_cirujano_remoto/
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=es%2Fc%2Fnotas-prensa%2Fnp_cirujano_remoto%2F
- 121** . Mishra S. Nanotechnology in medicine. *Indian Heart J*. 2016 May-Jun;68(3):437-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016+May-Jun%3B68%283%29%3A437-9>
- 122** . Chat GPT 3 Nanotecnología en Medicina <https://chat.openai.com/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2F>
- 123** . Dhatt-Gauthier K, Livitz D, Wu Y, Bishop KJM. Accelerating the Design of Self-Guided Microrobots in Time-Varying Magnetic Fields. *JACS Au*. 2023 Mar 10;3(3):611-627.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar+10%3B3%283%29%3A611-627>

- 124** . Alapan Y, Bozuyuk U, Erkoc P, Karacakol AC, Sitti M. Multifunctional surface microrollers for targeted cargo delivery in physiological blood flow. *Sci Robot.* 2020 May 20;5(42):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+May+20%3B5%2842%29%3A>
- 125** . Ceylan H, Giltinan J, Kozielski K, Sitti M. Mobile microrobots for bioengineering applications. *Lab Chip.* 2017 May 16;17(10):1705-1724
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017+May+16%3B17%2810%29%3A1705-1724>
- 126** . Mercado de microrobótica en Medicina <https://www.medicaldevice-network.com/comment/micro-robots-fact-fiction/?cf-view> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2Fcomment%2Fmicro-robots-fact-fiction%2F%3Fcf-view%5D>
- 127** . [Izpizua JC LIII lección Conmemorativa Jimenez Diaz 2022
<https://www.youtube.com/watch?v=6RmUMvZWnEI>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=com%2Fwatch%3Fv%3D6RmUMvZWnEI>
- 128** . Rajewsky N, Almouzni G, Gorski SA, et al LifeTime Community Working Groups. LifeTime and improving European healthcare through cell-based interceptive medicine. *Nature.* 2020 Nov;587(7834):377-386. doi: 10.1038/s41586-020-2715-9. Epub 2020 Sep 7. Erratum in: *Nature.* 2021 Apr;592(7852):E8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Apr%3B592%287852%29%3AE8>
- 129** . Rajewsky N, Almouzni G, Gorski SA, et al Publisher LifeTime and improving European healthcare through cell-based interceptive medicine. *Nature.* 2021 Apr;592(7852):E8. doi: 10.1038/s41586-021-03287-8. Erratum for: *Nature.* 2020 Nov;587(7834):377-386
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+Nov%3B587%287834%29%3A377-386>
- 130** . Ayuso C, Ramos C, Ibañez A, Benitez J y Sánchez Cascos A. (1991). Las enfermedades genéticas. *Medicine Genetica* 29-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Medicine+Genetica+29-40>
- 131** . Jouve de la Barreda La epigenética. sus mecanismos y significado en la regulación génica *Cuadernos de Bioética.* 2020; 31(103): 405-419]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B+31%28103%29%3A+405-419%5D>
- 132** . Brown WT Human mutations affecting aging; a review. *Mech. Aging Dev* 9, 325;336 (1979).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aging+Dev+9%2C+325%2880%93336%281979%29>
- 133** . López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013 Jun 6;153(6):1194-217 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013+Jun+6%3B153%286%29%3A1194-217>
- 134** . Beyret E, Liao HK, Yamamoto M, Hernandez-Benitez R, Fu Y, Erikson G, Reddy P, Izpisua Belmonte JC. Single-dose CRISPR-Cas9 therapy extends lifespan of mice with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med.* 2019 Mar;25(3):419-422
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Mar%3B25%283%29%3A419-422>
- 135** . Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P, et al In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell.* 2016 Dec 15;167(7):1719-1733
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016+Dec+15%3B167%287%29%3A1719-1733>
- 136** . Tabassum H, Mathur S, Gopal Gawas C., Reverse Aging- A Boon to Longevity *J Gerontol Geriatr Med* 2023, 9: 160 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%2C+Reverse+Aging-+A+Boon+to+Longevity+J+Gerontol+Geriatr+Med+2023%2C+9%3A+160>
- 137** . Cooper A, Rodman A. AI and Medical Education - A 21st-Century Pandora""s Box. *N Engl J Med.* 2023 Aug 3;389(5):385-387
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Aug+3%3B389%285%29%3A385-387>

- 137** . Cooper A, Rodman A. AI and Medical Education - A 21st-Century Pandora""s Box. *N Engl J Med.* 2023 Aug 3;389(5):385-387
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Aug+3%3B389%285%29%3A385-387>
- 138** . Yeoh KG. The future of medical education. *Singapore Med J.* 2019 Jan;60(1):3-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Jan%3B60%281%29%3A3-8>
- 139** . Harden RM. Ten key features of the future medical school-not an impossible dream. *Med Teach.* 2018 Oct;40(10):1010-1015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018+Oct%3B40%2810%29%3A1010-1015>
- 140** . Eysenbach G. The Role of ChatGPT, Generative Language Models, and Artificial Intelligence in Medical Education: A Conversation With ChatGPT and a Call for Papers. *JMIR Med Educ.* 2023 Mar 6;9:e46885 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar+6%3B9%3Ae46885>
- 141** . Cooper AZ, Tuck MG, Andolsek KM, Irby DM, Simpson D. Shaping a Career as a Clinician Educator. *J Grad Med Educ.* 2022 Dec;14(6):719-720.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Dec%3B14%286%29%3A719-720>
- 141** . Cooper AZ, Tuck MG, Andolsek KM, Irby DM, Simpson D. Shaping a Career as a Clinician Educator. *J Grad Med Educ.* 2022 Dec;14(6):719-720.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Dec%3B14%286%29%3A719-720>
- 142** . Cooper AZ, Rodman A, Simpson D. Visual Media in Medical Education. *J Grad Med Educ.* 2021 Jun;13(3):417-418 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Jun%3B13%283%29%3A417-418>
- 143** . Badrouchi S, Bacha MM, Hedri H, Ben Abdallah T, Abderrahim E. Toward generalizing the use of artificial intelligence in nephrology and kidney transplantation. *J Nephrol.* 2023 May;36(4):1087-1100] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+May%3B36%284%29%3A1087-1100%5D>
- 144** . Paranjape K, Schinkel M, Nannan Panday R, Car J, Nanayakkara P (2019) Introducción de la formación en IA en la educación médica. *JMIR Med Educ* 5(2):e16048.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793895/>.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2F31793895+%5D>
- 145** . Fayos de Arizon L, Viera ER, Pilco M, Perera A, De Maeztu G, Nicolau A, Furlano M, Torra R Artificial intelligence : a new Field of Knowledge for nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 2023 In press]
- 146** . Loftus TJ, Shickel B, Ozrazgat-Baslanti T, Ren Y, Glicksberg BS, Cao J, Singh K, Chan L, Nadkarni GN, Bihorac A. Artificial intelligence-enabled decision support in nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Jul;18(7):452-465 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Jul%3B18%287%29%3A452-465>
- 147** . Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, et al ; International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1;179(7):942-952] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Jul+1%3B179%287%29%3A942-952%5D>
- 148** . KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases Kidney International vol 100,S4, 2012]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=KDIGO+2021+Clinical+Practice+Guideline+for+the+Management+of>
- 149** . Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, et al Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ.* 2019 Sep 17;366] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Sep+17%3B366%5D>