



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Significación Clínica del Magnesio
en la enfermedad renal crónica**

*Clinical significance of magnesium in chronic
Kidney Disease*

Autor: Natalie Burgos Bencosme

Director: Dr. Ángel L.M Francisco

Codirector: Dr. Emilio Rodrigo

Santander, Junio 2016

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Justificación del estudio	5
4. Objetivos del estudio	7
5. Métodos y materiales	7
5.1. Diseño de estudio.....	7
5.2. Población de estudio.....	8
5.3. Análisis estadístico.....	8
6. Resultados	9
6.1. Distribución de la población.....	9
6.2. Relación del magnesio y las distintas variables: sexo , edad y FG.....	12
6.3. Relación PTH y magnesio.....	15
6.4. Pacientes diabéticos y no diabéticos.....	16
6.5. Inhibidores de la bomba de protones.....	17
6.6. Acetato cálcico/ carbonato magnésico(CaMg).....	18
7. Discusión	19
7.1. Estudio descriptivo.....	19
7.2. Metabolismo mineral.....	22
7.3. Diabetes tipo II.....	23
7.4. Inhibidor de la bomba de protones.....	25
7.5. Quelantes de Fósforo con Magnesio.....	27
8. Conclusiones	29
9. Agradecimientos	30
10. Bibliografía	31

Significación Clínica del Magnesio en la enfermedad renal crónica.

Clinical significance of magnesium in Chronic Kidney Disease

Autor: Natalie Burgos Bencosme, Tutor: Dr. Ángel L.M Francisco

RESUMEN

Introducción: En estadios de ERC (estadios 4-5) existen alteraciones del magnesio sérico que han motivado diferentes estudios buscando la relación con la insuficiencia renal y los cambios séricos de magnesio. Este estudio busca analizar los niveles de magnesio en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) tomando en cuenta las variables que podrían afectarlos. **Métodos:** Es un estudio observacional descriptivo. Se revisaron los expedientes de 509 pacientes en diferentes estadios de la ERC para obtener datos sociodemográficos, niveles de Magnesio, PTH, el uso de Acetato de calcio/Carbonato de magnesio o de IBP. **Resultados:** La media del magnesio sérico obtenida fue de $2,04 \pm 0,39$ mg/dL (rango = 0,6-3,6 mg/dL). Por subgrupos se destacaron niveles menores de magnesio en los pacientes trasplantados ($n=301$, $\bar{X} = 1,89 \pm 0,37$ mg/dL) en comparación a los pacientes en prediálisis ($n=117$, $\bar{X} = 2,17 \pm 0,38$ mg/dL), en hemodiálisis ($n=60$, $\bar{X} = 2,41 \pm 0,44$ mg/dL) y en diálisis peritoneal ($n=31$, $\bar{X} = 2,27 \pm 0,34$ mg/dL). Se encontró una relación inversa entre el magnesio y los niveles de PTH (Exp B -69,9, 95%CI -129,0 – 10,8, $p = 0,02$) en el análisis multivariante y otra relación inversa entre la filtración glomerular y los niveles de magnesio ($r = -0,44$, $p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas del magnesio al comparar pacientes diabéticos con los no diabéticos. **Conclusiones:** Los pacientes presentan menores niveles de magnesio mientras mejor es su función renal. Se evidenció una relación inversa entre el Mg y la PTH. No se encontraron datos de hipermagnesemia clínica con el uso de quelantes de fósforo con contenido en magnesio. Los IBP se relacionan de forma significativa con niveles bajos de magnesio, sobretodo en pacientes trasplantados.

Palabras claves: Magnesio, PTH, ERC, IBP, acetato de calcio/carbonato de magnesio.

ABSTRACT

Introduction: Serum magnesium abnormalities may exist in different stages of CKD (stages 4-5) and it has been the subject of many studies, looking for an association between both of them. This study seeks to analyze the levels of magnesium in patients with chronic kidney disease (CKD) taking into account the variables that could affect them. **Methods:** An observational descriptive study. Records of 509 patients at different stages of CKD were reviewed to obtain sociodemographic data, magnesium and PTH levels, and the use of calcium acetate/magnesium carbonate or PPIs. **Results:** The mean serum magnesium level obtained was 2.04 ± 0.39 mg/dL ($r = 0.6-3.6$ mg/dL). Lower levels were found in transplant patients ($n=301$, $\bar{X}=1.89 \pm 0.37$ mg/dL) compared to pre-dialysis patients ($n=117$, $\bar{X}= 2.17 \pm 0.38$ mg/dL), those under hemodialysis ($n=60$, $\bar{X}=2.41 \pm 0.44$ mg/dL) and peritoneal dialysis ($n=31$, $\bar{X}=2.27 \pm 0.34$ mg/dL). A multivariate analysis showed a negative correlation between magnesium and PTH levels (Exp B -69,9, 95%CI -129,0 – 10,8, $p = 0,02$) and a negative correlation between glomerular filtration and magnesium levels ($r=-0.44$, $p<0.001$) was found. No statistically significant differences were found when comparing magnesium levels among diabetic and nondiabetic patients. **Conclusions:** Patients have lower magnesium levels with an increased kidney function. A negative correlation between the Mg and PTH was evident. PPIs are associated with decreased levels of magnesium, especially in transplant patients.

Keywords: Magnesium, PTH, CKD, PPI, calcium acetate/magnesium carbonate.

INTRODUCCIÓN

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante tras el potasio, esencial en muchos procesos metabólicos de nuestro cuerpo [1]. Aproximadamente entre un 50% y 60% del total de magnesio se encuentra almacenado en los huesos, alrededor de un 40% a nivel intracelular (sobre todo en los músculos) y sólo un 1% se localiza en el líquido extracelular, en el suero y en los hematíes [2].

Está implicado en muchas reacciones, tales como la generación de ATP, La modulación de la señal de transducción. Además es un cofactor de muchas enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa, antagoniza los canales de calcio y es importante para la adhesión y proliferación celular y el transporte de membrana [3].

Se recomienda consumir 310-316 mg y 400-420 mg para mujeres y hombres adultos, respectivamente; y en el caso de las embarazadas y niños se recomienda que sea algo mayor [3]. Aproximadamente un 40% de nuestro consumo diario de magnesio es absorbido por el intestino delgado mediante dos procesos fundamentalmente: El primero es un proceso activo y saturable, que constituye la ruta principal de transporte que se realiza a través del canal de magnesio TRPM6 y TRPM7; y un segundo mecanismo, que es pasivo y no saturable, se realiza a través de la ruta paracelular [4]. Resumiendo, aproximadamente 100mg son absorbidos por el intestino delgado, mientras que unos 20 mg son absorbidos en el intestino grueso y otros 40 mg son excretados a nivel intestinal [5]. (Figura 1.)

La excreción renal juega un papel crucial en el mantenimiento del balance de magnesio. A diferencia de otros iones, únicamente alrededor del 15-20% del magnesio filtrado es pasivamente reabsorbido en el túbulo proximal. Mientras que la mayor parte de la reabsorción del ultrafiltrado de magnesio, entre 60-70%, tiene lugar a nivel del asa ascendente de Henle, lo que nos sugiere que mayormente se lleva a cabo por un sistema de difusión pasiva a través de una vía paracelular; y entre 5-10% tiene lugar a nivel túbulo distal, por un mecanismo activo mediado mayormente por TRPM6, un canal similar al intestinal [4,6].

Los valores de referencia para el magnesio sérico son: 0,65-1,05 mmol/litro (1,5-3,6 mg/dl) de magnesio total y 0,55-0,75 mmol/litro (1,3-1,8 mg/dl) del magnesio ionizado en suero [7]. El magnesio tiene tres formas de estar circulando: libre, unido a la albumina o formando complejo unido al fosfato, o citrato o otros iones.

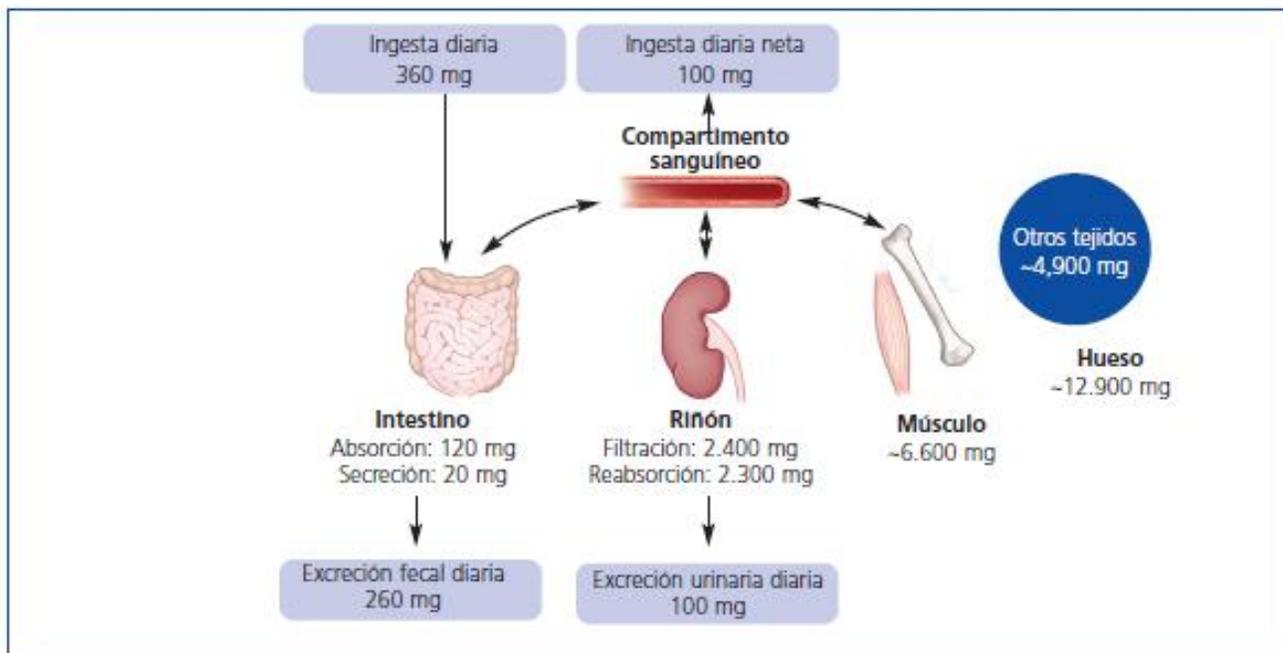


Figura 1. Regulación de la homeostasis del magnesio.

Los cuadros representan el balance diario de ingesta y excreción de Mg^{2+} . Un balance intestinal diario de -100 mg se equilibra con una excreción renal de 100 mg. En circunstancias de déficit de Mg^{2+} , otros tejidos, como el hueso y el músculo, proveen Mg^{2+} y restauran los niveles sanguíneos de Mg^{2+} . Valores obtenidos de Elin⁴. El factor de conversión de miligramos a milimoles es 0,04113. Adaptado de Jahnhen-Dechent et al.², con permiso de Oxford University Press.

El test más común para ver la situación de magnesio en sangre es midiendo los niveles séricos de magnesio, por lo explicado anteriormente debemos tomar en cuenta que los niveles de magnesio sérico no reflejan el contenido total en sangre. Tras valorar la concentración plasmática Mg se debe determinar la magnesuria y la fracción excretada de Mg (FEMg $[(Mgo \times Crs)/(0,7x Mgs \times Cro)] \times 100$) [8].

HIPOMAGNESEMIA

La prevalencia de hipomagnesemia es más frecuente de lo que pensamos en la población general, de tal forma que es muy común encontrarlo en pacientes con diabetes, enfermedad crónica gastrointestinal, alcoholismo o relacionado con el consumo de drogas ; y en pacientes hospitalizados, sobre todo en aquellos que están en las unidades de cuidados intensivos posoperatorios. También existe un pequeño grupo de hipomagnesemia familiar, relacionado con una mutación en el canal de magnesio TRPM6 [11].

Recientemente en muchos estudios se ha visto la relación entre hipomagnesemia y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), también con otros fármacos como son los diuréticos, anfotericina, aminoglucósidos; y por último cabe mencionar el papel que desempeñan los inmunosupresores utilizados en nuestros pacientes trasplantados como ciclosporina y el tacrolimus, disminuyendo los niveles séricos de magnesio [4].

Las principales manifestaciones relacionadas con la hipomagnesemia son: fatiga, debilidad, calambres musculares, tetania, convulsiones y arritmia ventriculares. La hipomagnesemia se acompaña de forma frecuente con hipocalcemia e hipopotasemia y al combinarse con estas alteraciones metabólicas, muchas veces resulta difícil saber si la hipomagnesemia es la única responsable de los síntomas [12,13].

Muchas veces la hipomagnesemia se acompaña de hipocalcemia e hipopotasemia, por lo que cuando se combinan todas estas circunstancias puede resultar difícil saber si los síntomas se trata únicamente de la hipomagnesemia. La relación existente entre magnesio y potasio sigue siendo poco clara, pero se considera que la hipomagnesemia produce hipopotasemia porque cuando existe depleción de magnesio la administración de potasio no corrige la hipopotasemia hasta que se reponga el magnesio. Se cree que se debe a que el déficit de magnesio produce un bloqueo del canal ROMK (Renal Outer Medullary Potassium Channel) y un aumento de la secreción de potasio[10].

En lo que respecta a la hipocalcemia está producida por la inhibición de la secreción de PTH, los niveles bajos de 1,25 (OH)₂ D₃ circulante y la resistencia generada por la acción de ambos [11].

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia es un trastorno poco frecuente, ya que el riñón tiene una gran capacidad de excreción. De tal forma que la hipermagnesemia ocurre sobre todo en dos situaciones: ante una disminución de filtrado glomerular (FG) como sucede en los pacientes con ERC avanzada (Estadios III y IV), o debido a un excesivo suministro oral de sustancias con alto contenido en magnesio (antiácidos, enemas, abuso de laxantes), o bien está relacionado con el uso excesivo vía intravenoso o inyección intramuscular de magnesio para el tratamiento de la preeclampsia en pacientes embarazadas [12,13].

En lo que respecta a la clínica, es una situación seria y potencialmente mortal. Cuando se produce de forma progresiva no suele acompañarse de síntomas. Estos aparecen cuando la concentración de Mg es superior a 4-6 mg/dl, y sobre todo se asocia con náuseas, vómitos, deterioro neurológico, hipotensión, enrojecimiento fácil, retención urinaria, cambios electrocardiográficos incluidos la prolongación QRS, PR y del intervalo QT [14].

En situaciones extremas tanto de hipermagnesemia y de hipomagnesemia, se puede llegar a presentar hipotonía, pseudoparálisis, disfunción severa neuromuscular, depresión respiratoria, arreflexia y coma [14].

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

– El magnesio se elimina por vía renal :

El magnesio tiene una gran influencia sobre la regulación del metabolismo mineral y su relación con enfermedades comunes en nuestra sociedad como son diabetes tipo 2, hipertensión y arterioesclerosis. Además de su efecto beneficioso como factor protector frente a la calcificación vascular y la mortalidad en pacientes ERC. Hemos por ello considerado interesante estudiar el papel del riñón en la eliminación de magnesio, pues desempeña un papel importante en la regulación de los niveles del mismo.

– **Relación entre el magnesio y la parathormona:**

La relación entre Mg y PTH es considerable, ya que altos niveles de Mg pueden reducir los niveles de PTH y mejorar así los cambios minerales que ocurren en la ERC.

– **Relación entre el magnesio y la diabetes:**

Teniendo en cuenta la importante cantidad de pacientes renales con diabetes parece interesante investigar la relación del magnesio sérico en estos pacientes. El uso de Mg puede ser útil en el manejo de los pacientes diabéticos, ya que es capaz de reducir la resistencia a la insulina en estos pacientes mejorando los niveles de glucemia. Por otro lado, es interesante también considerar su uso desde el punto de vista preventivo. Pues, se ha visto en algunos estudios una clara relación entre la hipomagnesemia y el desarrollo de DM tipo II principalmente, tan prevalente en nuestra sociedad y responsable de un gran porcentaje de pacientes con ERC.

– **Relación magnesio y los inhibidores de la bomba de protones:**

Los inhibidores de la bomba de protones se utilizan bastante hoy en día para múltiples patologías, por lo que el estudio de la relación entre el uso de PPI y niveles de Mg es interesante, ya que se ha encontrado en varios estudios observacionales una estrecha relación entre el uso prolongado de IBP e hipomagnesemia. Debemos tener en cuenta que una población muy elevada de pacientes renales ingiere IBP.

– **Relación magnesio y captadores de fósforo con magnesio:**

La disminución del fósforo sérico es importante en la práctica clínica, ya que niveles altos de fósforo están asociados con un aumento de PTH, calcificaciones cardiovasculares y un aumento en la morbimortalidad. El uso del magnesio en compuestos como quelantes de fósforo provee a nuestros pacientes de un medicamento seguro, barato y efectivo. Pero lógicamente nos encontramos con posibilidad de que este aporte oral de productos con magnesio pudiera elevar hasta rangos patológicos los niveles séricos.

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene los siguientes objetivos:

1. Análisis descriptivo del Mg sérico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en estadios III, IV y V no en diálisis), en diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplantados ($FG \leq 60$).
2. Estudiar la relación entre los valores de magnesio y hormona paratiroidea en pacientes con ERC.
3. Situación del magnesio sérico en los pacientes ERC con diabetes en comparación con los pacientes no diabéticos.
4. Influencia de los inhibidores de la bomba de protones en los niveles de magnesio sérico en paciente con ERC.
5. Valores de los niveles de magnesio en los pacientes en hemodiálisis (HD) y Diálisis peritoneal (DP), que utilizan como quelantes de fósforo el acetato Calcico/ Carbonato de magnesio.

MÉTODOS Y MATERIALES:

DISEÑO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio observacional descriptivo no intervencionista. Los datos de nuestros pacientes a estudio fueron suministrados por la base de datos del Servicio de Nefrología del hospital universitario Márques de Valdecilla (Universidad de Cantabria, Santander, España). El total de la población inicial de la base de datos constaba de unos 1000 pacientes y el corte se hizo de los prevalentes el 31 de diciembre del 2015. Además los pacientes que entraron en el estudio debían cumplir el siguiente requisito: la fecha de la bioquímica con el valor de los niveles de Mg debía coincidir con la fecha de la analítica de la PTH, y a partir de ahí se

analizaron diversos datos. Por lo tanto obteniendo al final un total de 509 pacientes de nuestro servicio de nefrología.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

En el presente estudio hemos analizado fundamentalmente pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios III, IV y V no en diálisis), en diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplantados ($FG \leq 60$), prevalentes en la fecha de nuestro corte realizado el 31 de diciembre 2015. Hemos dividido fundamentalmente en 4 grupos para facilitar así su análisis y objetivar mejor las diferencias: 117 pacientes en prediálisis, 60 pacientes en hemodiálisis (HD), 31 en diálisis peritoneal (DP) y 301 pacientes trasplantados. Los pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal se dializaron con un líquido de diálisis con concentraciones de 3mg/dl Ca y 1,2 mg/dl de Mg.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Hemos llevado a cabo nuestro análisis estadístico con el programa SPSS para el paquete de programas de Windows (versión 15.0, Chicago, ILLINOIS). Las variables continuas, se describieron como media, desviación estándar y rango; y las variables cualitativas se expresaron como porcentaje.

Se compararon las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas mediante T-Student si las variables independientes eran dicotómicas y se utilizó Anova si las variables independientes tenían más de dos categorías. Para comparar variables categóricas se usó el test de Chi-cuadrado. La relación entre variables cuantitativas continuas se analizó mediante test de correlación de Pearson. Consideramos estadísticamente significativo valores de $p < 0,05$ en todos los casos.

Se llevó a cabo un análisis multivariante para analizar la asociación con la PTH de las distintas variables. La regresión múltiple fue usada para dicho análisis y el resultado se presenta como coeficiente (B), con un intervalo de confianza 95%, considerándose significativo para $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las características de los 509 pacientes a estudio se muestran en la **Tabla 1**. Con la finalidad de cumplir los objetivos de este proyecto de investigación, se obtuvieron los siguientes datos para las diferentes características de la muestra: edad ($\bar{x}=62,1\pm 13,65$ años, rango 22-95 años mg/dL), sexo (64,6% Masculino, 35,4% Femenino), situación actual (prediálisis 22,9%, hemodiálisis 11,85%, diálisis peritoneal 6,09% y trasplantados 59,1%) y diabéticos (14,7%). Para el análisis clínico se determinaron los valores de Mg ($\bar{x}=2,0\pm 0,39$ mg/dL), PTHi ($\bar{x}=214,7\pm 249,98$ pg/mL), vitD-25OH ($\bar{x}=17,6\pm 10,35$ mg/dL), glucosa ($\bar{x}=105,6\pm 37,52$ mg/dL), creatinina ($\bar{x}=3,4\pm 2,63$ mg/dL), albumina ($\bar{x}=4,1\pm 0,40$ mg/dL), calcio ($\bar{x}=9,1\pm 0,74$ mg/dL), fósforo ($\bar{x}=3,8\pm 1,18$ mEq/L), sodio ($\bar{x}=140,7\pm 3,09$ mEq/L), potasio ($\bar{x}=4,8\pm 0,62$ mEq/L) y HbA1C ($\bar{x}=5,9\pm 2,07$ %). De toda la muestra un 8,8% se encontraban bajo tratamiento de Osveren, un 61,5% en tratamiento con Omeprazol y un 36,3% en tratamiento con vitamina D.

En nuestra población de estudio (N=509) la variable tiene una distribución aproximada a la normal como podemos observar en la **Figura 1**. La media de los niveles séricos de magnesio es igual a $2,04 \pm 0,39$ mg/dL (N=509) y el rango fue de 0,6-3,6 mg/dL (valores normales 1,6-2,5 mg/dL). El mayor número de pacientes posee unos niveles de Mg >1 y <3 mg/dl, muy pocos poseen niveles superiores a 3mg/dL y ninguno de los pacientes presentó hipermagnesemia clínica (Mg >4mg/dL).

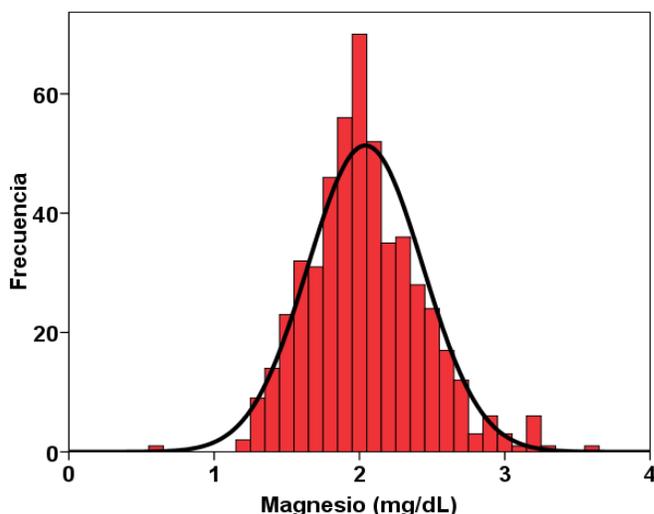


Figura 1. Distribución de frecuencias de los niveles de magnesio en la población.

Tabla 1. Características de la muestra		
Datos sociodemográficos	N	Resultados
Edad (años)	509	62,1±13,65
Sexo		
Masculino	329	64.6%
Femenino	180	35.4%
Situación actual		
Prediálisis	117	22,9%
Hemodiálisis	60	11,85%
Diálisis peritoneal	31	6,09%
Trasplantados	301	59,1%
Diagnóstico de diabetes mellitus		
Sí	75	14,7%
No	434	85,3%
Análisis clínicos		
Mg (mg/dL)	509	2,0±0,39
PTHi (pg/mL)	509	214,7±249,98
VitD 25OH (ng/mL)	379	17,6±10,35
Glucosa(mg/dL)	509	105,6±37,52
Creatinina(mg/dL)	509	3,4±2,63
Albumina(mg/dL)	508	4,1±0,40
Calcio(mg/dL)	509	9,1±0,74
Fósforo(mEq/L)	507	3,8±1,18
Sodio (mEq/L)	509	140,7±3,09
Potasio(mEq/L)	504	4,8±0,62
HBA1C (%)	409	5,9±2,07
Tratamiento		
Osvaren	45	8,8%
Omeprazol	313	61,5%
Vitamina D	185	36,3%

Tabla 1. Las variables cualitativas dicotómicas están expresadas por su porcentaje y las variables cuantitativas por su media correspondiente.

El valor promedio de Mg en nuestra población fue de $2,04 \pm 0.39$ mg/dL, con una distribución normal como se aprecia en la **Figura 1**. En lo que respecta a las distintas subgrupos a estudio cabe destacar que los trasplantados (N=301) tienden a tener niveles séricos de magnesio menores respecto a los demás grupos con una media igual $1,89 \pm 0,37$ lo que podría explicarse por su función renal. Existen diferencias significativas en los niveles de magnesio entre los diferentes grupos, sobre todo en los pacientes trasplantados (grupo 4) respecto a los demás grupos ($p < 0,001$) (**ver Tabla 2 y Figura 2**). Es de importancia notar que ni en los pacientes en hemodiálisis o en diálisis peritoneal se observa hipermagnesemia clínica.

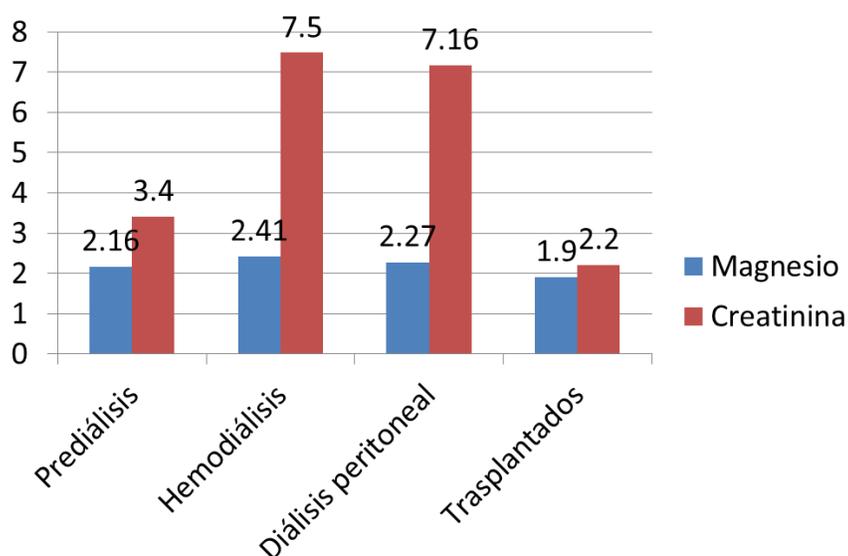


Figura 2. Valores promedios obtenidos de Magnesio y Creatinina estratificados por la situación actual de los pacientes.

Las características de los pacientes por subgrupos se pueden ver en la **tabla 2**. Se calcularon las medias de los valores de magnesio sérico estratificando los resultados por los subgrupos de pacientes en prediálisis ($\bar{x}=2,17\pm 0,38$ mg/dL, rango 0,6-3,20 mg/dL), hemodiálisis ($\bar{x}=2,41\pm 0,44$ mg/dL, rango 1,6-3,60 mg/dL), diálisis peritoneal ($\bar{x}=2,27\pm 0,34$ mg/dL, rango 1,5-3,0 mg/dL) y los trasplantados ($\bar{x}=1,89\pm 0,32$ mg/dL, rango 0,6-3,60 mg/dL).

Para los valores de creatinina igualmente se dividió por subgrupos en prediálisis ($\bar{x}=3,40\pm 1,30$ mg/dL, rango 1,51-11,25 mg/dL), hemodiálisis ($\bar{x}=7,50\pm 2,10$ mg/dL, rango 2,66-15,14 mg/dL), diálisis peritoneal ($\bar{x}=7,16\pm 3,20$ mg/dL, rango 3,30-14,56 mg/dL), trasplantados ($\bar{x}=2,20\pm 1,50$ mg/dL, rango 0,92-11,75 mg/dL).

La tasa de filtración glomerular fue calculada y estratificada por subgrupos, para lo cual se obtuvieron los siguientes resultados: prediálisis ($\bar{x}=18,56\pm 7,53$ mg/dL, rango 3,00-46,00 mg/dL), hemodiálisis ($\bar{x}=7,17\pm 3,38$ mg/dL, rango 2,0-21,0 mg/dL), diálisis peritoneal ($\bar{x}=8,39\pm 3,87$ mg/dL, rango 3,00-18,00 mg/dL) y trasplantados ($\bar{x}=37,78\pm 14,08$ mg/dL, rango 4,00-59,80 mg/dL).

Tabla 2. Valores promedios obtenidos de Magnesio, Creatinina y CKDEPI estratificados por la situación actual de los pacientes					
	N (509)	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Mg sérico(mg/dL)					
Prediálisis	117	2.17	0.38	0.60	3.20
Hemodiálisis	60	2.41	0.44	1.60	3.60
Diálisis peritoneal	31	2.27	0.34	1.50	3.00
Trasplantados	301	1.89	0.32	1.20	3.30
Total	509	2.04	0.39	0.60	3.60
Creatinina (mg/dL)					
Prediálisis	117	3,40	1,30	1,51	11,25
Hemodiálisis	60	7,50	2,10	2,66	15,14
Diálisis peritoneal	31	7,16	3,20	3,30	14,56
Trasplantados	301	2,20	1,50	0,92	11,75
Total	509	3,39	2,64	0,92	15,14
CKDEPI(mL/min/1.73m²)					
Prediálisis	117	18,56	7,53	3,00	46,00
Hemodiálisis	60	7,17	3,38	2,00	21,00
Diálisis peritoneal	31	8,39	3,87	3,00	18,00
Trasplantados	301	37,78	14,08	4,00	59,80
Total	509	27,96	16,86	2,00	59,80

2.RELACIÓN DEL MAGNESIO Y LAS DISTINTAS VARIABLES: SEXO , EDAD Y FG.

Hemos analizado la asociación entre el magnesio con las distintas variables que hemos tomado en cuenta a la hora de realizar nuestro estudio, tales como: el sexo la edad y el FG. Observando así la relación directa entre las distintas variables con el magnesio. También tomando en cuenta la subdivisión por los distintos subgrupos de estudio.

No se observó una clara relación significativa entre los niveles de Mg y el sexo (**ver Tabla 3**). De todos los pacientes que presentan niveles de magnesio <1,6mg/dl(n=49,9; 63%), el 73,47% era de sexo masculino(N=36) y el 26,53% de sexo femenino (N=13). De todos los pacientes de sexo masculino (N=329; 64,64%), un 10,49% presentó niveles de magnesio por debajo de 1,6 mg/dl, un 73,56% entre 1,6-2,5 m/dL y un 15,50% por encima de 2,5 mg/ dL. De todos los pacientes de sexo femenino (N= 180; 35,36%), un 7,22% presento niveles séricos de Mg <1,6 mg/dL, un 80% valores normales y 12,78% >2,5 mg/dL.

TABLA 3. Asociación entre los niveles de magnesio y características de la población						
Variabes	Niveles de magnesio (mg/dL)			Total (%)	X²	p
	N <1.6, (%)	N = 1.6-2.5, (%)	N >2.5, (%)			
Sexo						
Masculino	36 (10.94/73.47)	242 (73.56/62.69)	51 (15.50/68.92)	329 (100.0/64.64)	2.9032	0.2342
Femenino	13 (7.22/26.53)	144 (80.00/37.31)	23 (12.78/31.08)	180 (100.0/35.36)		
Total	49 (9.63/100.0)	386 (75.83/100.0)	74 (14.54/100.0)	509 (100.0/100.0)		

En el análisis de los niveles séricos de Mg según los diferentes subgrupos del estudio, se observó una relación significativa y tal como se puede ver en **la figura 3**, la mayor parte de nuestra población tiene niveles de Mg dentro de la normalidad (1,6-2,5mg/dl), sobre todo cabe destacar que con niveles altos de Mg se encuentran aquellos pacientes con peor función renal, en este caso pacientes en diálisis (HD Y DP).

Al analizar los niveles de magnesio en función a la edad mediante correlación podemos ver cómo existe una relación directa positiva ($r = 0.21$, $p < 0.001$) entre las dos variables (**ver Figura 4**). También mediante correlación se encontró una clara relación inversa significativa entre el filtrado glomerular (FG) y el magnesio, de tal forma que, a menor FG, mayor cantidad de magnesio ($r = -0,44$ y una $p < 0,001$) (**Figura 5**).

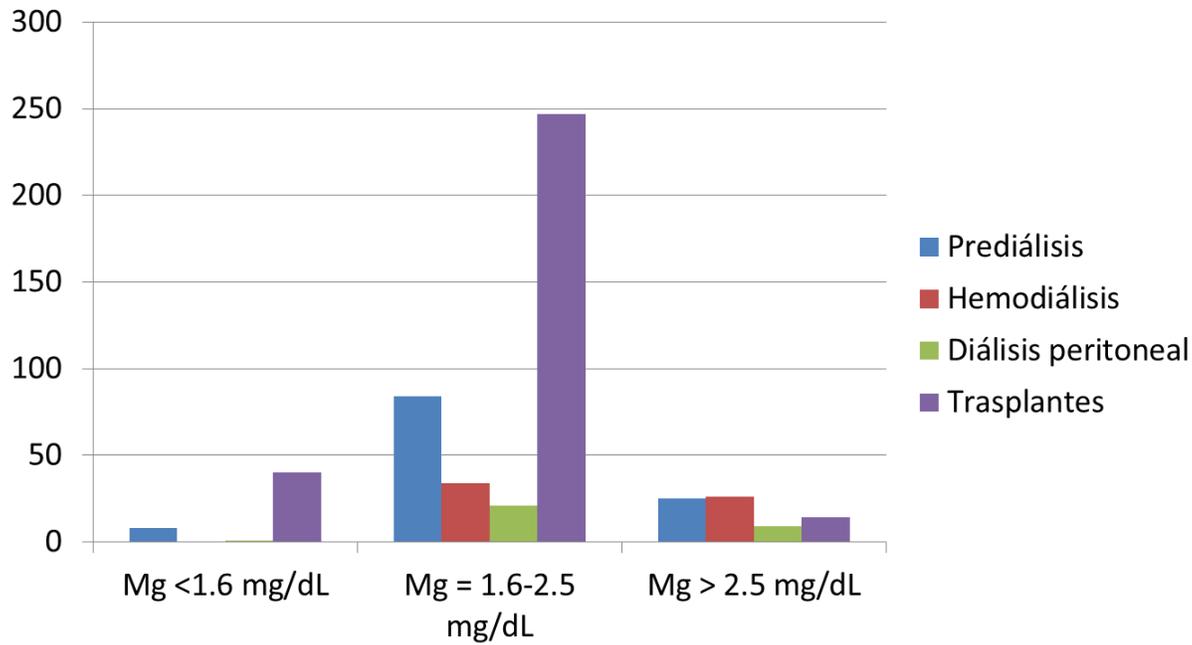


Figura3. Distribución de pacientes con hipomagnesemia, normomagnesemia e hipermagnesemia según los subgrupos.

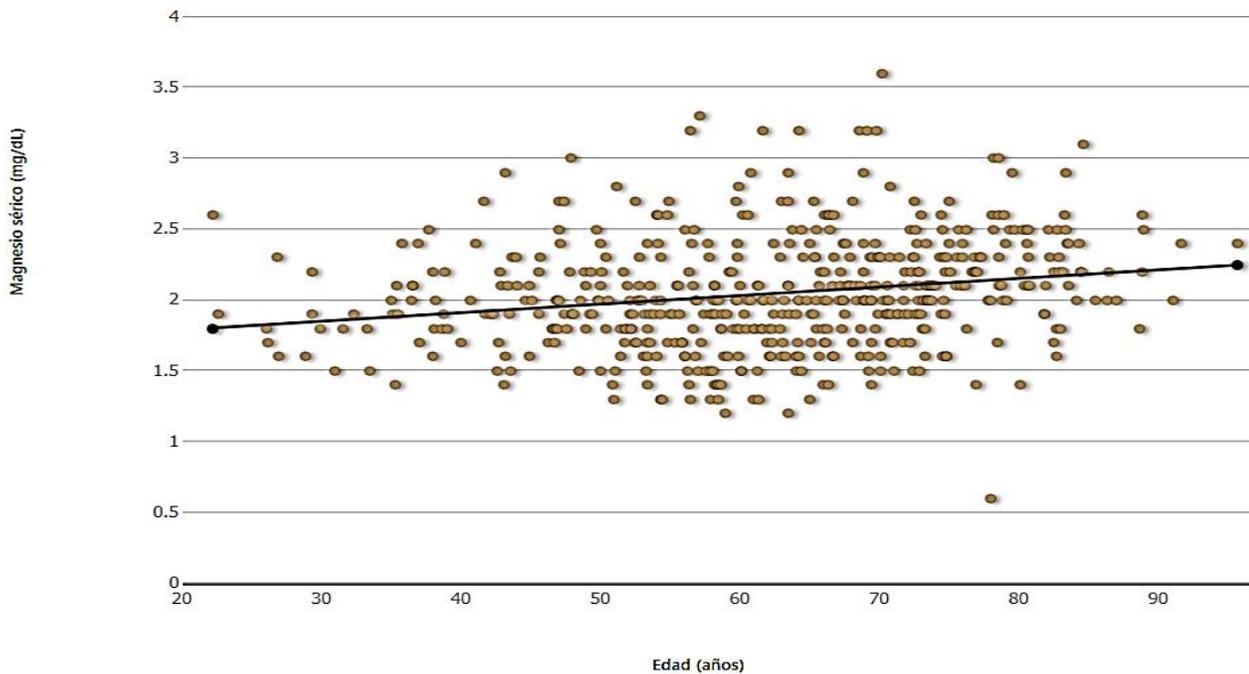


Figura 4. Diagrama de dispersión mostrando la relación entre el magnesio sérico y la edad mediante correlación.

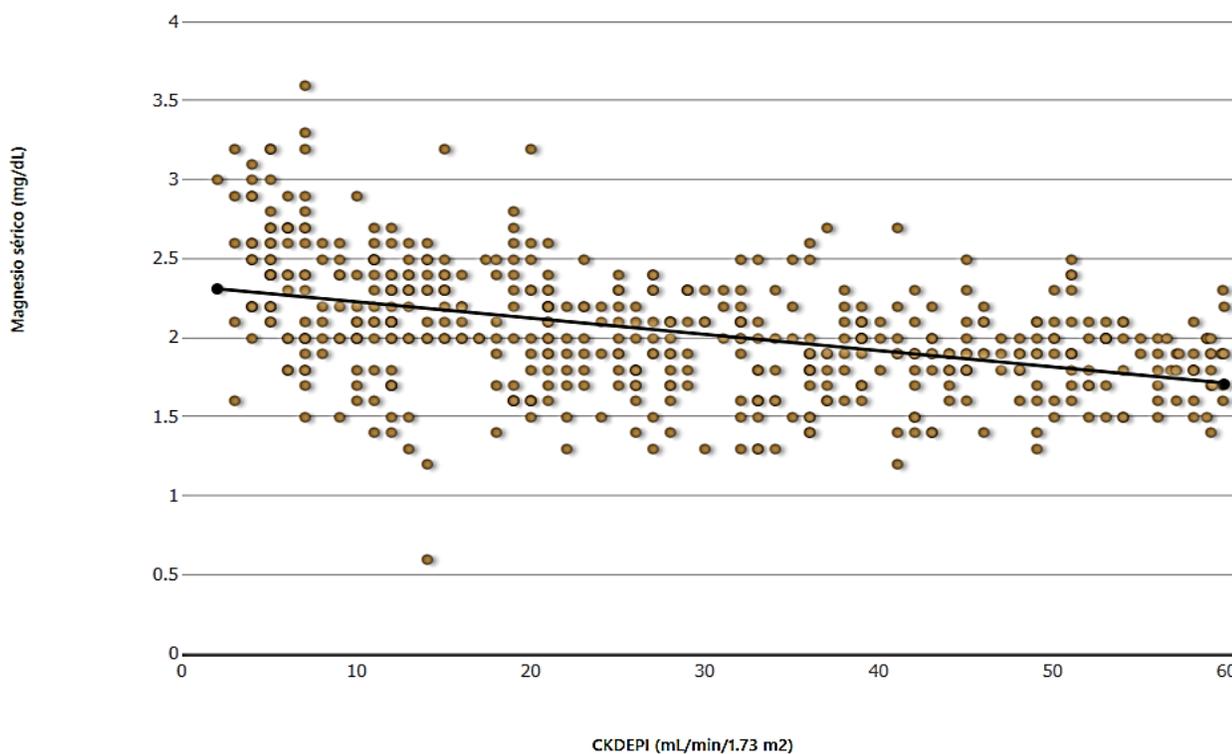


Figura 5. Diagrama de dispersión mostrando la relación entre el magnesio sérico y la CKDEPI mediante un análisis de correlación.

3. RELACIÓN PTH Y MAGNESIO

Hemos estudiado inicialmente la relación entre Mg y PTH en el global de la población a través del análisis univariante, obteniéndose una relación positiva entre el Mg y la PTH en población no ajustada ($r=0,1$, $p<0,05$), es decir a más magnesio mayor secreción de PTH. A continuación, hemos analizado la relación de las siguientes variables con la PTH: edad, niveles séricos de fósforo, calcio, vitamina D y con el FG, que pueden influir en la relación entre los niveles séricos de Mg y la PTH.

Encontramos una correlación significativa positiva entre la PTH y la edad ($r=0,170$, $p<0,001$), y entre la PTH y el fósforo ($r=0,357$, $p<0,001$). Observamos una correlación negativa entre la PTH y las siguientes variables el FG($r=-0,47$, $p<0,001$), el calcio($r=-0,36$, $p<0,001$) y la vitamina D

($r=-0,16$, $p<0,001$). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en los valores de PTH según el sexo ni según si los pacientes eran diabéticos o no.

Mediante la regresión lineal, tomando como variable dependiente la PTH y ajustando por su FG, edad, y niveles séricos de fósforo, calcio y vitamina D; observamos que existe una relación significativa negativa entre la PTH y el Mg ($p<0,05$), de tal manera que a más magnesio menos PTH, confirmando la hipótesis de que la hipermagnesemia inhibe los niveles de PTH (Exp B $-69,9$, IC95% $-129,0 - 10,8$, $p = 0,02$). (Figura 6)

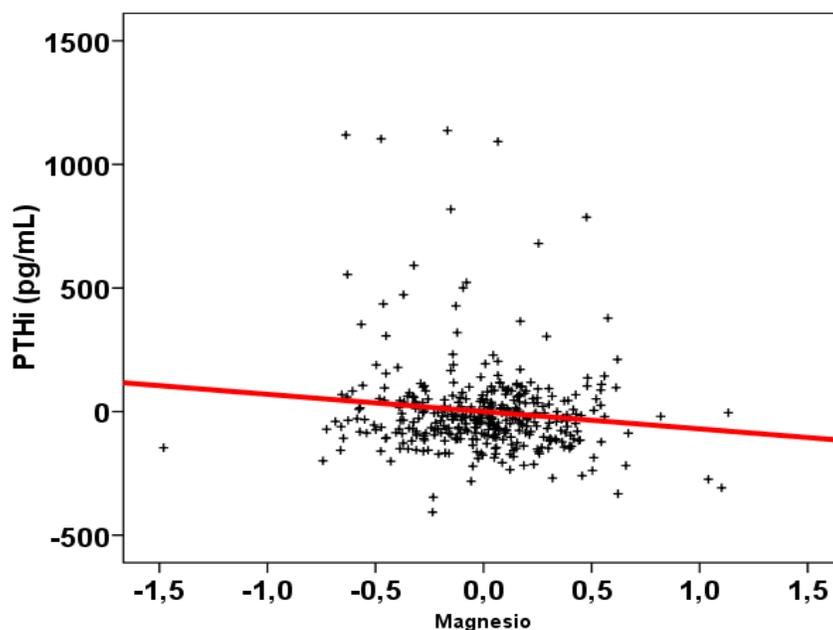


Figura 6. Relación entre Mg y PTH tras ajustar por el resto de variables significativas (Exp B $-69,9$, IC95% $-129,0 - 10,8$, $p = 0,02$)

4. PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS:

Nosotros hemos separados los pacientes diabéticos y no diabéticos para estudiar si esta asociación entre niveles bajos de magnesio y diabetes persiste durante la insuficiencia renal. No hallamos en nuestra población total de estudio diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diabéticos ($N=75$) y los no diabéticos ($N=434$) ($2,12\pm 0,42$ vs $2,07\pm 0,39$, $p=0,069$). Tampoco encontramos diferencias analizando por subgrupos.

5. INHIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Para llevar a cabo este análisis hemos decidido dividir la población total (N=509) de pacientes con ERC en dos grupos, los que toman y los que no toman inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol). Hemos visto en nuestro estudio que el uso de IBP (N=313) frente a los que no lo toman (N=196) se relaciona de forma significativa con niveles más bajos de Mg ($2,01 \pm 0,39$ vs $2,09 \pm 0,39$, $p < 0,05$), sin llegar a producir hipomagnesemia severa.

Al analizarlo por subgrupos de forma específica se observó que en el grupo prediálisis (N=117) no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,51$); en cambio, en el grupo de pacientes trasplantados sí se observaron diferencias significativas entre los pacientes que toman Omeprazol (N=189) y los que no (N=112) ($1,89 \pm 0,29$ vs $1,95 \pm 0,32$, $p < 0,05$) (**Figura 7**). Por otro lado, al analizar los grupos en diálisis (HD Y DP) no se demostró la existencia de diferencias significativas en estos grupos.

Analizado por chi-cuadrado, no hubo más pacientes con hipomagnesemia en los pacientes tratados con IBP que en los que no los recibían. Los pacientes en tratamiento con IBP de la población global no presentan una mayor proporción de pacientes con niveles bajos de magnesio frente a los que no lo toman (11,2% vs 7,1%, $p=0,133$). Por otro lado, en el subgrupo de trasplantados, sí que es destacable la diferencias observadas en la proporción de pacientes en tratamiento con niveles más bajos de Mg frente a los que no toman IBP (15,3% vs a 9,8%, $p=0,172$).

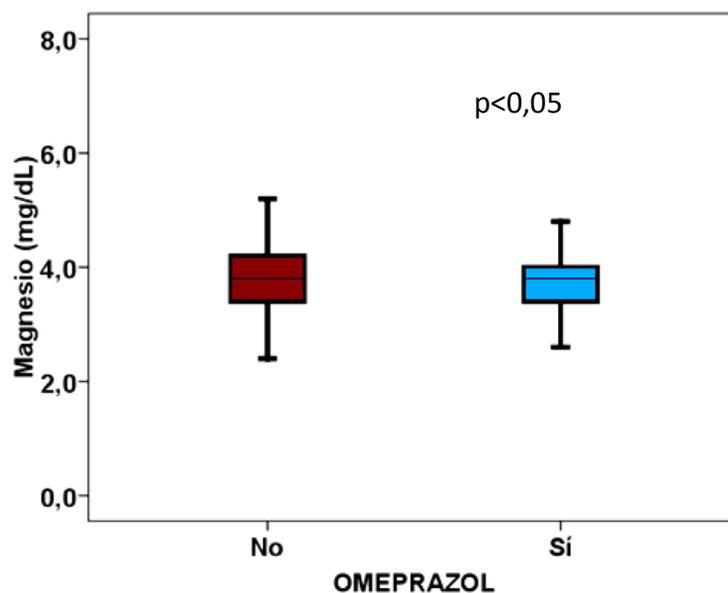


Figura 7. Diagrama de cajas mostrando la relación entre el magnesio sérico y Omeprazol.

6. ACETATO CÁLCICO/ CARBONATO MAGNÉSICO (CAMG)

En nuestro estudio para ver el efecto de este tratamiento hemos tomado a los pacientes en diálisis (N=91), dividiéndolo fundamentalmente en dos subgrupos, los que toman y los que no toman CaMg (Osvaren). Se observó que aquellos pacientes que toman CaMg (N=30) tenían un valor de magnesio significativamente mayor que los que no reciben tratamiento (N=61), en lo que respecta a los niveles de Mg sérico ($2,62 \pm 0,39$ vs $2,23 \pm 0,35$, $p < 0,001$). Otro dato importante a destacar es que ninguno de nuestros pacientes alcanzó valores en rango patológico porque el nivel máximo alcanzado fue de 3,60 mg/dl de magnesio (**Figura 8**)

Mediante Chi-cuadrado se observó que los pacientes que recibieron Osvaren presentaron hipermagnesemia ($>2,5$ mg/mL) un 57%, mientras que lo que no lo toman solo presentaron hipermagnesemia un 18% ($p=0,001$) (**Figura 9**).

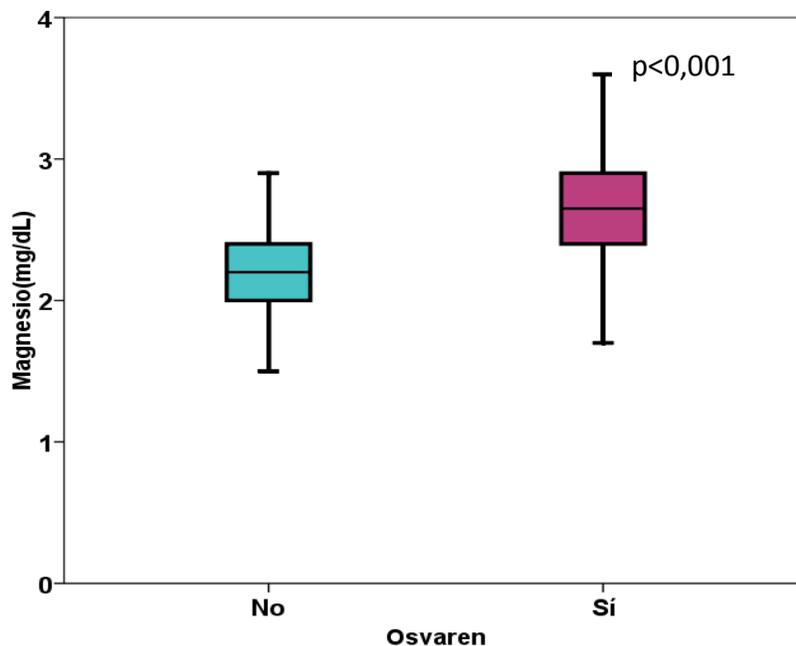


Figura 8. Diagrama de cajas mostrando la relación entre el magnesio sérico y Osvaren.

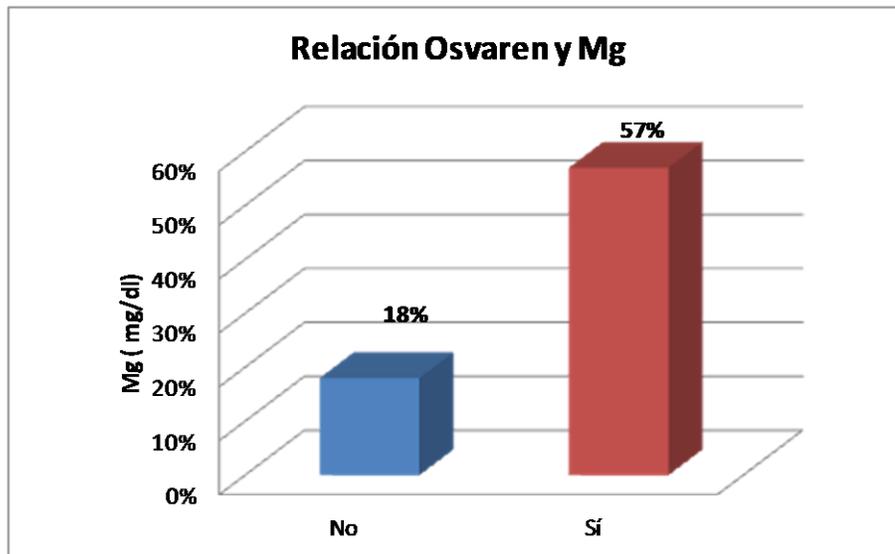


Figura 9. Porcentaje hiperMg en función de Osvaren si o no en grupos diálisis.

DISCUSIÓN:

En el presente trabajo hemos querido observar en pacientes con enfermedad renal crónica los valores de magnesio en relación con las asociaciones descritas en la literatura. Numerosos estudios epidemiológicos recientes han demostrado asociaciones entre los niveles bajos de magnesio y el incremento en la incidencia de numerosas patologías prevalentes en nuestra sociedad tales como: síndrome metabólico, diabetes Mellitus tipo II, hipertensión y arterioesclerosis.

ESTUDIO DESCRIPTIVO

En el presente estudio hemos llevado a cabo un análisis descriptivo del Magnesio sérico en pacientes en Enfermedad renal crónica (ERC) (estadios III, IV y V no en diálisis), en diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplantados ($FG \leq 60$).

Tomando en cuenta que los riñones regulan la excreción de magnesio y la reabsorción dentro de unos márgenes muy amplios, lo que le permite variar la carga filtrada de 0,5 al 79%, cabría esperar que en situaciones ERC moderada (estadios I-III), la pérdida de la función renal se compense por un aumento de la excreción fraccional de magnesio. Sin embargo, este mecanismo falla en la ERC avanzada (IV-V), resultando en una hipermagnesemia [8].

En un estudio realizado por Jui- Hua Huang et al. se demostró una clara relación inversa entre los niveles séricos de Mg y FG, de tal manera que cuando la función renal empieza a deteriorarse hacia estadios moderado-severo, sobre todo un $FG < 30$ ml/min, es cuando empieza realmente a verse un decremento de la excreción de magnesio y por lo tanto a aumentar los niveles séricos del mismo [15].

A la hora de valorar los niveles séricos de Mg en pacientes con ERC hay ciertos aspectos que sería conveniente tomar en consideración porque claramente influyen en la concentración de este ión a nivel plasmático, pudiendo complicar la valoración de los niveles del mismo. Uno de los aspectos a tomar en consideración es la absorción digestiva del magnesio, se lleva a cabo fundamentalmente en el intestino delgado, particularmente en las porciones proximales. Son escasas las investigaciones que han analizado la absorción intestinal de Mg en situaciones de insuficiencia renal crónica, presentado además resultados controvertidos, los estudios iniciales indicaron que no existían diferencias significativas [16]. Randall [17], demostró que existía una absorción ligeramente reducida de Mg en la ERC, y esto se confirmó posteriormente, usando técnicas de radioisótopos [18].

Otro aspecto de interés respecto a la absorción de Mg en el contexto de la ERC es su relación con la ingesta de proteínas, dado que la restricción proteica es recomendada en los pacientes IRC. McCance y Cols, demostraron que las dietas con un contenido proteico entre 0,7-0,9 g/kg de peso corporal se relacionaba con una absorción de Mg de aproximadamente un 32%, siendo superior la absorción de este ión en dietas sin restricción proteica [19].

Otro parámetro que interfiere en la regulación del Mg a nivel renal, es el equilibrio ácido-base. Se ha visto en numerosos estudios que un incremento del PH urinario y una reducción de la acidez titulable se asocian con una disminución de la excreción renal de Mg [20]. Por otro lado, el incremento de calcio en la dieta, sobre todo si está asociado a una gran ingesta de sodio, provoca un aumento de la excreción renal de Mg, favoreciendo así un balance negativo de Mg [21,22].

El paciente con ERC estadio 5, muchas veces presenta hipermagnesemia leve, pero aunque no ocurra con mucha frecuencia cabe destacar que pueden llegar a hipermagnesemia severa y sintomática, debido a la administración de antiácidos (sales de magnesio) o laxantes que contengan Mg, aun en dosis terapéuticas [23]. También se ha visto relacionado estos altos niveles de Mg sérico con la administración 1-alfahidroxivitamina D3 [25].

En los pacientes en hemodiálisis, la concentración sérica de Mg es dependiente del nivel de este ión en el líquido de diálisis, dado que el Mg atraviesa la membrana de diálisis en función del gradiente de concentración entre la sangre y el líquido dializante. Diversos autores han demostrado que una disminución del magnesio en la solución de diálisis conlleva una disminución sérica del mismo, observándose tempranamente desde el principio del mes. En el caso contrario ante un aumento de los niveles de magnesio en la solución de diálisis se produce un aumento del ión, por lo que vemos el nivel de magnesio en el líquido de diálisis juega un papel importante en la homeostasis del magnesio [26].

En los que respecta a los pacientes en diálisis peritoneal (DP), sus niveles séricos de Magnesio dependen así mismo de la concentración de magnesio en el líquido diálisis. Ahsan Ejaz y Cols [27], estudiaron como variaban los niveles de magnesio sérico en 33 pacientes en DP, dializados con una solución pobre en magnesio (0,5mmol/l), teniendo estos pacientes niveles basales de Mg sérico dentro del rango de normalidad o elevado (0,65 a 1,15 mmol/l), y tras ser sometidos a diálisis con un líquido bajo de Mg, el 64% de ellos desarrollaron hipomagnesemia.

Se ha visto que valores altos de magnesio > 2,10 mEq/L, están asociados con una mayor supervivencia en comparación con los pacientes con valores de magnesio bajos < 1,30 mEq/L en pacientes en hemodiálisis[28]. Otro estudio también demostró que niveles bajos de magnesio están relacionados con una alta mortalidad en pacientes en hemodiálisis[29].

En nuestro estudio hemos observado una clara relación entre el FG y los niveles séricos de Mg, de tal manera que a peor FG, mayores niveles de Mg. Al relacionar el Mg con otra variable como es la edad, se demostró una relación positiva. Pues, el FG sufre un decremento a medida que aumenta la edad.

METABOLISMO MINERAL

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación muy frecuente en la ERC. El principal estimulante de la PTH son los cambios en los niveles séricos de calcio a través del receptor sensor de calcio (CaRS). La PTH aumenta la calcemia mediante tres mecanismos fundamentalmente: Aumento de la reabsorción ósea, aumento de la absorción intestinal de Ca y aumento de la reabsorción tubular de calcio en los túbulos distal y colector. El magnesio también es capaz de activar el receptor de calcio aunque con una menor potencia.

Asimismo la secreción de PTH es regulada por el CTR o 1,25 dihidroxivitamina D, que inhibe la síntesis de PTH. Finalmente, la fosfaturia ejerce su acción sobre la secreción de PTH de forma independiente del CTR y el Ca, de tal forma que la hiperfosfatemia estimula y la hipofosfatemia disminuye los niveles de ARNm de la PTH. Por último, cabe destacar el factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF23), que regula la eliminación urinaria de fósforo y disminuye la producción de PTH [30].

En la ERC se ha visto una asociación con un exceso de actividad paratiroidea, ya que en la ERC tiene lugar una serie de cambios en los niveles de calcio sérico, calcitriol, FG F23 y fosfato, que interfieren en la regulación de la secreción de PTH, provocando muchas veces un hiperparatiroidismo secundario [31].

Como hemos ido diciendo hasta ahora el Mg desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo mineral. En nuestro estudio tras analizar las correlaciones entre Mg y PTH, inicialmente se vio una relación positiva entre ambos, es decir a más Mg más PTH. Pero tras ajustar por una serie de variables como son la edad, FG, los niveles séricos de fósforo, calcio y vitamina D; se observó una clara relación significativa negativa entre el Mg y la PTH. En un estudio realizado por Navarro et al, confirmaron una relación significativa entre Mg sérico y la PTH, realizado con 110 pacientes en hemodiálisis y 51 pacientes en diálisis peritoneal, usando concentraciones de magnesio en dializado de 0,5 mmol/litro y 0,75 mmol/litro, respectivamente [32].

Estudios en modelos de animales [33].y pacientes no urémicos [34,35] han mostrado evidencias de la supresión de la PTH por la hipermagnesemia. Otros estudios llevados a cabo por Parson y Cols. [36] y Nilson y Cols. [37] mostraron un incremento, aunque no significativo, de la PTH sérica tras la corrección de la hipermagnesemia en pacientes en diálisis, utilizando un líquido de diálisis con bajo contenido en magnesio.

La hipermagnesemia inhibe la PTH, pero esta solo es capaz ante niveles séricos moderados-bajos de calcio. Ello se debe a que el efecto de los niveles de calcio sobre la PTH es más fuerte que el efecto del magnesio, por lo que ante niveles bajos de calcio predomina el aumento de la secreción de la PTH sobre la supresión por parte del magnesio [38]. Esto se observó en un estudio realizado por Jui-Huang y col. llevado a cabo con pacientes en ERC pero sin tratamiento en hemodiálisis. En otro estudio se demostró analizando la curva PTH-Calcio que ante un aumento progresivo de Mg (0,5mM hasta 5 mM), solo niveles extremos de Mg son capaces de disminuir la secreción de PTH (5 Mm), y que el calcio es cuatro veces más potente que el Mg [39].

Respecto al efecto que el Mg puede desempeñar en la regulación de la actividad osteoblástica y osteoclástica en el remodelado óseo, ha sido estudiado recientemente pero aún se debe investigar más al respecto, ya que en otros estudios los resultados se han visto distorsionados por la influencia de otros factores como vitamina D, concentraciones de calcio y fosfato, que intervienen en la regulación ósea y por tanto de la PTH [14].

DIABETES TIPO II:

En numerosos estudios se ha demostrado que la diabetes Mellitus tanto la tipo I como la tipo II, se encuentran entre las causas más comunes asociadas a un déficit de magnesio. Entre el 14% y el 48% de los diabéticos tipo II tienen hipomagnesemia en comparación con el grupo control [40].

El magnesio juega un papel crucial en el metabolismo de la glucosa y la insulina, tiene impacto fundamentalmente en la actividad de la tirosina kinasa del receptor de insulina, mediante la transferencia del fosfato de ATP a la proteína de la célula. El magnesio puede afectar a la actividad de la fosforilasa b quinasa, provocando así la liberación de glucosa 1 -fosfato a partir del glucógeno. El magnesio también puede afectar directamente a la actividad de la proteína del transportador de glucosa 4 (GLUT 4), así ayudar a regular la translocación de la glucosa en la célula [43].

En un estudio retrospectivo realizado con 550 diabéticos tipo II sin enfermedad renal conocida, se demostró que los niveles bajos de magnesio se relacionaban con el deterioro posterior de la función renal, en cambio, los pacientes con niveles elevados de magnesio (0,82 - 1,3 mmol/litos) tenían una progresión más lenta de la diabetes[41]. En un metaanálisis de 7 estudios (n= 286.668), se observó una relación inversa entre la ingesta de magnesio de 100mg al día y la incidencia de Diabetes Tipo II. Estos autores sugieren que la alimentación rica en magnesio podría reducir el riesgo de diabetes tipo II [42].

En otro metaanálisis reciente de 13 estudios de cohortes prospectivos (N=536.318), se detectó una relación significativa entre el consumo de magnesio y el riesgo de diabetes tipo II, RR 0,78 (95% CI 0,73-0,84) [43].

Por lo que podría resultar interesante conocer si los pacientes diagnosticados ya de diabetes tipo II se beneficiarían de tomar suplementos de magnesio, y así evitar su progresión. En un metaanálisis de 9 estudios aleatorizados que incluían unos 370 pacientes con diabetes tipo II, se observó que el suministro de suplemento durante 4-16 semanas disminuía de forma significativa los niveles de glucosa en ayunas[44].

Se sabe por tanto que la administración de suplemento de magnesio de forma adicional, tiene efectos positivos sobre la sensibilidad de la insulina en pacientes diagnosticados de diabetes tipo II, pero otro aspecto importante a considerar es si puede mejorar la sensibilidad de la insulina en pacientes con sobrepeso en riesgo de desarrollar diabetes tipo II. Mooren et al [45] examinaron los efectos que puede tener dar suplemento de magnesio en individuos con sobrepeso y niveles normales de magnesio, insulina resistente y no diagnosticados de diabetes tipo II. Asignaron de forma aleatorizada los que iban a recibir suplemento de magnesio (n=27) o placebo (n=25) durante 6 meses, estableciendo como criterios de valoración los niveles de glucosa plasmática y niveles séricos de insulina. Finalmente se comprobó que aquellos que habían tomado suplemento de Mg mejoraron sus niveles de glucosa plasmática en ayuno y la sensibilidad a la insulina frente a los que tomaban placebo. Por lo tanto, enfatizando con esto la necesidad de optimizar los niveles de Mg de forma temprana, así obtener una prevención precoz de la resistencia a la insulina y consecuentemente del riesgo de desarrollar una diabetes tipo II.

En los pacientes con ERC y diabéticos se ha visto una mayor proteinuria y niveles más bajos de magnesio en comparación con los pacientes con ERC y no diabéticos; pero a pesar de esto tanto en los diabéticos como los no diabéticos se observó que cuando la función renal comienza a deteriorarse a estadios moderado-severo, los niveles de Mg aumentan. Por lo tanto, podría decirse que ambos grupos con ERC avanzada independientemente de ser diabéticos o no al final ambos tienden a la hipermagnesemia [46].

Recientemente Huang et al, encontraron una asociación significativa entre la hipomagnesemia y el desarrollo de la diabetes de nueva aparición en los pacientes trasplantados ($p < 0,001$). Los resultados de su estudio sugieren que la hipomagnesemia post-trasplante es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la diabetes Mellitus. Resulta de sumo interés, ya que dicha condición de hipomagnesemia tiene efectos perjudiciales en la función del injerto trasplantado. Además, tomando en cuenta la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad en

estos pacientes. Debido a la importancia de este estudio sería aconsejable evaluar el reemplazo de Mg en los pacientes post-trasplantado, como medida preventiva en estos pacientes [47].

Nosotros hemos separados los pacientes diabéticos y no diabéticos, para estudiar si la asociación entre niveles bajos de magnesio y diabetes persiste durante la insuficiencia renal. En nuestro estudio no se objetivo resultados significativos entre los niveles séricos de Mg y PTH en la población global de estudio, como tampoco en los subgrupos. Es obvio que si la insuficiencia renal eleva los niveles de Mg resultaría muy complejo encontrar resultados significativos. Probablemente otra razón sea que nuestro tamaño muestral sea pequeño (N=509). Por otra parte al estar los pacientes en diálisis frente a concentraciones de Mg que equilibran las variaciones de magnesio sérico lógicamente ello puede alterar la asociación.

INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES :

El inhibidor de la bomba de protones (IBP) es un fármaco comúnmente utilizado en la práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la úlcera péptica, gastritis, esofagitis y reflujo gastroesofágico. Se ha visto que el uso prolongado del inhibidor de la bomba de protones, parece estar asociado con la hipomagnesemia. Las principales complicaciones de la hipomagnesemia son: Fatiga, debilidad, calambres musculares, tetania, convulsiones, arritmia ventricular, hipoparatiroidismo, osteomalacia y osteoporosis.

Tras realizar nuestro análisis estadístico en la población global de estudio, se observaron diferencias significativas entre los pacientes que toman IBP (Omeprazol) y los que no, respecto a los niveles séricos de Mg. Objetivándose que aquellos pacientes en tratamiento con Omeprazol presentaban niveles más bajos de Mg. Sin embargo, al analizarlo por subgrupos, los grupos diálisis (Hemodiálisis y diálisis peritoneal) no se demostraron diferencias significativas. Pero debemos tomar en cuenta que se tratan de los grupos con mayores comorbilidades con un $FG < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; ya de por si esta población tiende a tener niveles elevados de magnesio, pues la excreción de magnesio disminuye a medida que la función renal se va deteriorando ($FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

En el 2006, Epstein y col [48] reportaron dos casos de pacientes que habían sido tratados recientemente con Omeprazol y habían empezado a presentar: espasmo carpopedal, hipomagnesemia severa y una hipocalcemia sin un incremento claro de la concentración de PTH. Tras la retirada del Omeprazol, la concentración de magnesio sérico y en la orina normalizaron, restaurándose antes los niveles de calcio que los de magnesio, mientras que los niveles de PTH sólo aumentaron después de la recuperación total. Otro caso interesante es el de un paciente de 43 años de edad con altas dosis de Omeprazol, desarrollo una serie de

síntomas propios de la hipocalcemia e hipomagnesemia con dolores de cabeza, mareos y parestesias. Todos los electrolitos se normalizaron tras la retirada del tratamiento, sin falta de suplementos de magnesio vía oral o parenteral [49].

Kuipers y col [50] describieron el caso de una paciente de 76 años de edad que tomaba Omeprazol y empezó con clínica de letargia y calambres musculares, acompañados de una hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Recibió tratamiento con suplementos de calcio, magnesio y potasio vía intravenosa; y después, se le cambió el tratamiento a suplementos de magnesio vía oral. Tras la retirada de Mg oral la paciente volvió a presentar clínica con una caída clara de los niveles de Mg y calcio, esto nos podría indicar que el principal problema era la hipomagnesemia.

Resumiendo en el 2006 se identificaron unos 13 casos de hipomagnesemia inducida por IBP, observándose desde una hipomagnesemia leve hasta una hipomagnesemia severa acompañado o no de otras alteraciones electrolíticas, y una clínica variada.

Los inhibidores de la bomba de protones producen hipomagnesemia, al parecer se debe a que provocan una alteración en la absorción intestinal del Mg, incrementándose así la secreción de Mg al actuar sobre las dos vías principales, la vía activa transcelular disminuyendo la actividad de TRPM6, como consecuencia de la disminución de la acidez intestinal. Por otro lado, también es capaz de actuar disminuyendo la absorción a través de la disminución de su mecanismo pasivo paracelular [51].

Otra de las hipótesis posibles es que algunos de los casos con hipomagnesemia fueron corregidas con altas dosis de Mg, lo que demuestra que la IBPs no actúa sobre la vía de transporte pasivo sino fundamentalmente sobre la vía de transporte activo a través de TRPM 6 y TRPM 7 [52]. Aunque en realidad el mecanismo exacto por el que los inhibidores de la bomba de protones reducen la absorción intestinal de magnesio se desconoce, no se sabe si es que todas las IBPs son potencialmente susceptibles o es que se trata de una reacción idiosincrática [53].

Un estudio reciente realizado con 1189 pacientes en hemodiálisis, con el objetivo de ver la relación entre la hipomagnesemia y el inhibidor de la bomba de protones, tomando como hipomagnesemia valores de $Mg < 2,0$ mg/dl. Se observó que los IBP provocan una hipomagnesemia mayor en comparación con el uso de los antagonistas de los receptores H₂, de forma significativa (2,52 [0,45] mg/dl vs 2,68[0,41] mg/dl; no uso de medicamento supresores de la secreción ácida : 2,68 [0,46] mg/dl; P = 0,001).

Además en este estudio se demostró una relación significativa dosis dependiente entre los valores de magnesio y las dosis de IBP, a más dosis de IBP mayor es la hipomagnesemia (alta dosis de PPI: 2,47 [0,39] mg/dl vs dosis baja PPI: 2,53 [0,47] mg/dL; no PPI: 2,68 [0,44] mg/dL; ($P < 0,001$). También se descartó la posible interferencia en los valores de magnesio por el uso de diuréticos o el tiempo de diálisis (< 24 meses) en esta población de pacientes en HD con hipomagnesemia en tratamiento con IBP [54].

QUELANTES DE FÓSFORO CON MAGNESIO

En la enfermedad renal avanzada cursa con hiperfosfatemia, por lo que muchas veces precisan quelantes de fósforo para poder controlar los niveles y así evitar efectos secundarios perjudiciales para la salud del paciente, como es el hiperparatiroidismo secundario. Durante muchos años se utilizaron captadores que contiene aluminio o calcio, pero se observó que producían toxicidad por el aluminio o hipercalcemia y calcificación vascular, respectivamente.

Por ello se han estudiado otras alternativas como son la combinación de acetato cálcico con carbonato de magnesio (CaMg), es un quelante de fósforo que parece prometedor o al menos tan eficaz como el Sevelamer y mucho más rentable desde el punto de vista económico. Además si hiciese falta la monitorización de magnesio, no implicaría un gran gasto adicional [14].

En el presente estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en tratamiento con CaMg, Osvaren, en comparación con los que no lo toman en la población en diálisis (HD y DP). Relacionándose el Osvaren con niveles más altos de Mg, pero es de suma importancia destacar que ninguno de nuestros pacientes se alcanzó valores en rango patológico (Mg >4 mg/dl), el nivel máximo alcanzado fue de 3,60 mg/dl de Mg.

En un estudio de Calmag aleatorizado realizado con 225 pacientes en hemodiálisis, se demostró la no inferioridad en el descenso de los niveles de fósforo por parte del acetato cálcico/carbonato de magnesio frente Sevelamer [55].

En un estudio aleatorizado de dos años con 29 pacientes en hemodiálisis, se comparó la administración Mg/ carbonato cálcico frente a la monoterapia con carbonato cálcico, al final se vio que ambos conseguían un control de los niveles de fósforo, pero la ingestión de calcio fue significativamente menor en el grupo de terapia combinada ($p < 0,001$). Además que la ligera hipermagnesemia que pudiese producir la administración de Mg/ carbonato cálcico fue bien tolerada por los pacientes [56].

Dejando de un lado la economía y su eficacia en la reducción del fosfato en pacientes en diálisis, otro punto importante a tomar en consideración son los beneficios terapéuticos que podríamos obtener del uso terapéutico de estos quelantes de fósforo con contenido de magnesio, en lo que respecta a la inhibición de la PTH. Numerosos estudios mostraron resultados exitosos con el uso de sales de Mg para controlar la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo en estos pacientes [57-60], apoyando la hipótesis de que la hipermagnesemia puede tener un efecto supresor sobre la secreción de PTH en diálisis.

O'Donovan y Cols [57] compararon la evolución de pacientes tratados con carbonato de Mg respecto a un grupo control en tratamiento con hidróxido de aluminio. Los autores tras 2 años de seguimiento, observaron una reducción significativa en los niveles séricos de PTH en los pacientes que habían sido tratados con carbonato de Mg frente al grupo control. Otro estudio de Morniere y Cols. [58] evaluaron la administración de hidróxido de CaMg, encontrándose con una reducción progresiva de PTH junto a una ligera elevación de la concentración plasmática de Mg.

Por lo tanto, el uso de este nuevo quelante de fósforo parece proveer a nuestros pacientes de varios beneficios tales como su buena tolerancia, disminuye de forma significativa los niveles de fósforo, reducción progresiva de la PTH y desde el punto de vista económico resulta mucho más económica que Sevelamer o lantano. Además de que no produce efectos secundarios como consecuencia de hipercalcemia o toxicidad por aluminio, propia de otros quelantes.

Otro aspecto interesante es que se ha visto una relación en numerosos estudios entre la hipomagnesemia y el aumento de la mortalidad y morbilidad relacionado con enfermedades cardiovasculares. En un estudio transversal realizado en pacientes con enfermedad renal avanzada se vio una clara asociación entre hipomagnesemia y un incremento en la prevalencia de la calcificación de la válvula mitral, a nivel de las arterias periféricas, y un aumento del espesor en la íntima-media de la carótida. Además, tras dos meses administrando suplemento oral de magnesio, se observó una disminución significativa en el espesor de la íntima-media de la carótida [61,62].

En un estudio intervencionista en pacientes con enfermedad coronaria se demostró que con el uso de suplementos de magnesio se puede llegar a mejorar la disfunción de las células endoteliales, este efecto protector directo a nivel vascular del magnesio se puede explicar por varias vías, y una de ellas es la inhibición de la hidroxapatita y la supresión de la diferenciación celular del músculo liso en osteoblastos [63,64].

Por lo que vemos lo que está claro es que la hipomagnesemia se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular (CV), mientras que la hipermagnesemia está asociada con una menor comorbilidad y mortalidad cardiovascular. Además, en este estudio se demostró que cuando se produce una elevación de los niveles de magnesio $\geq 0,40$ mEq/L establecidos por el laboratorio, no se detectó ningún incremento en el riesgo CV [65].

Igualmente en otro estudio llevado a cabo por Sakaguchi y col, se verifico la existencia de un claro incremento de la mortalidad en pacientes con niveles bajos de magnesio comprendidos entre estos dos rangos ($<1,30$ y entre $1,30 < 1,60$ mEq/L) [65,66]. Por esta razón este podría ser otro punto importante a tomar en consideración a la hora de darle a nuestros pacientes Acetato Calcico/ Carbonato de magnesio, los efectos beneficiosos de una hipermagnesemia moderada.

CONCLUSIONES

- 1.** Existe una asociación inversa estadísticamente significativa entre el Mg y el FG de tal forma que a peor FG, mayor cantidad de Mg sérico. En nuestro estudio al comparar los 4 grupos (paciente prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplantada), se observo como aquellos pacientes con mejor función renal, los trasplantados en nuestro caso tenían niveles séricos más bajos de Mg. Los valores séricos de magnesio en la población en diálisis vienen condicionados por la concentración de magnesio en el líquido de diálisis.
- 2.** Los hallazgos en nuestro estudio acerca de la relación entre PTH y Mg coincide con la literatura publicada, pues observamos una clara relación negativa entre el Mg y la PTH. El magnesio es un calcimimético que por tanto interviene en la regulación del metabolismo mineral actuando sobre el receptor del calcio y disminuyendo la síntesis de PTH.
- 3.** La utilización de captadores de fósforo en pacientes en diálisis con compuestos de magnesio, una prescripción que ha demostrado su eficacia con reducción de los valores séricos de fósforo, no produce hipermagnesemia superior a 4 mg/dl en ningún caso, por lo que puede considerarse una práctica segura.

4. Según los hallazgos de nuestro estudio, el uso de IBP no parece ser perjudicial para los pacientes en prediálisis y en los grupos en diálisis (HD y DP), ya que no se encontró niveles de hipomagnesemia severa. En cambio en los pacientes trasplantados se observo diferencias significativas entre los pacientes que toman Omeprazol y los que no, asociándose estos últimos con niveles más bajos de magnesio. Sería pues recomendable tener una mayor precaución con el uso de los IBP en los pacientes trasplantados, tomando en consideración que estos pacientes toman varios tratamientos que también disminuyen los niveles séricos de Mg como son los inmunosupresores, Ciclosporina y Tacrolimus.

5. En nuestro estudio no se observó una relación estadísticamente significativa entre la diabetes y la hipomagnesemia. Posiblemente este hallazgo sea debido a que se trata de una muestra muy heterogénea y que nuestro tamaño muestral sea pequeño. Lógicamente esta asociación debe estudiarse en población general y no en población sometida a cambios en los valores de magnesio sérico (insuficiencia renal, captadores de fósforo con magnesio o presencia de magnesio en el líquido de diálisis).

AGRADECIMIENTOS:

Primero de todo me gustaría agradecer sinceramente a mi tutor Doctor De Francisco, por sus conocimientos, orientaciones, su persistencia, y su dedicación en todo momento. Ha sido capaz de ganarse mi lealtad y admiración. También al codirector de este trabajo el Doctor Emilio Rodrigo por su esfuerzo, paciencia y esmero. Pero nada de esto sería posible, sin la ayuda de Oscar que siempre ha estado ahí presente tendiéndome la mano sin importar las horas ni el día.

Ya por último agradecer a mi padre por transmitirme la pasión por la medicina, la dedicación, por el paciente y como el duro trabajo siempre tiene sus frutos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rude RK. Magnesium depletion and hypermagnesemia. En Rosen C. Primer of the metabolic Bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7th. Ed. Washington: American Society for Bone and Mineral research.
2. Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate and magnesium. *Endocr Dev* 2009;16:8-31
3. Ellin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988; 34:161-218.
4. Judith Blaine, Michel Chonchol, and Moshe Levi. Renal Control of calcium, Phosphate, and Magnesium. *Clin J Am Nephrology* 2015; 10: 1257-1272.
5. Guamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008,24:230-235
6. Guamme GA. Renal Magnesium handling: New insight in understanding old problems. *Kidney Int.* 1997; 52:1180-1195.
7. Tietz N.W. Clinical Guide to laboratory Tests. Philadelphia, PA: WB. Saunders; 1990.
8. Elisaf M., Panteli K., Theodoro J., Siamopoulos KC Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magn Res Endocrinol(Oxf)* 1967;5:209-224.
9. Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels Rjm. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012;5(suppl 1):i15-i24.
10. Huang C, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J. Am Soc Nephrol* 2007 18:2649; 2649-2652.
11. Rude R.K., Oldham S.B., Singer F.R: Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1967; 5: 209-224. [pubmed]
12. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5(suppl 1): i13-i14.
13. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001, 44:1201-9.
14. Ángel L. M. de Francisco, Mariano Rodríguez. Magnesio y enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2013; 33(3):389-99.
15. Jui- Hua Huang, Flu-Chou Cheng y Hsu-Chen Wu. Low Magnesium Exacerbates Osteoporosis in Chronic Kidney Disease Patients with Diabetes. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology Volume 2015, Article ID 380247, 10 pages.
16. Clarkson EM, McDonald SJ, DeWardener HE, Warren R. Magnesium metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci* 28: 107-15, 1965.
17. Kopple JD, Coburn JW. Metabolic studies of low protein diets in uremia. II. Calcium, phosphorus, and magnesium. *Medicine* 52: 597-607, 1973.
18. Mountokalakis TD, Virvidakis CE, Singhellakis PN, Alevizaki CC, Ikkos DC. Magnesium absorption in CRF. *Gastroenterology* 80: 632-5, 1981.
19. Mountokalakis TD, Virvidakis CF, Singhellakis PN, Alevizaki GG, Ikkos DG. Relationship between degree of renal failure and impairment of intestinal magnesium absorption. En:

- Cantin M, Seelig MS, editors. Magnesium in health and disease. New York and London: SP Medical and Scientific Books: 453: 8, 1980.
20. Hu JF, Zhao XH, Parpia B, Campbell TC: Dietary intakes and urinary excretion of calcium and acids: a cross-sectional study of women in China. *Am J Clin Nutr* 58: 398-406, 1993.
 21. Quamme GA, Dirks JH.: The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiol* 9: 257-69, 1986.
 22. Kesteloot H, Joosens JV: The relationship between dietary intake and urinary excretion of sodium, potassium, calcium and magnesium. *J Hum Hypertens* 4: 527-33, 1990.
 23. Zaman F, Abreo K: Severe hypermagnesemia as a result of laxative use in renal insufficiency. *South Med J* 96: 102-3, 2003.
 24. Schelling JR: Fatal hypermagnesemia. *Clin Nephrol* 53: 61-5, 2000.
 25. Sørensen E, Tougaard L, Bröchner-Mortensen J: Iatrogenic magnesium intoxication during 1- α -hydroxycholecalciferol treatment. *Br Med J* 2: 215, 1976.
 26. Vaporean ML, Van Stone JC: Dialysate magnesium. *Sem Dialysis* 6: 46-51, 1993.
 27. Ahsan Ejaz A, McShane AP, Gandhi VC, Leehey DJ, Ing TS: Hypomagnesemia in continous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 15: 61-4, 1995.
 28. Lacson E Am J Kidney Dis. Serum Magnesium and Mortality in Hemodialysis Patients in the United States: A Cohort Stud. 2015 Dec; 66(6):1056-66.
 29. Li L Am J Kidney Dis. Hypomagnesemia and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. 2015 Dec; 66(6):1047-55.
 30. Marta Albalade Ramón, Patricia de Sequera Ortiz, Mariano Rodríguez Portillo. Trastorno del calcio , el fosforo y el magnesio. Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter279
 31. Cunningham J, Rodríguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i39-i51.
 32. Wei M, Esbaei K, Bargman JM, Oreopoulos DG. Inverse correlation between serum magnesium and parathyroid hormone in peritoneal dialysis patients: a contributing factor to adynamic bone disease? *Int Urol Nephrol* 2006; 38:317-22.
 33. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR: Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. *J Clin Invest* 49: 1619-29, 1970.
 34. Blumenkrantz JM, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW: Metabolic balance studies and dietary protein requeriments in patients undergoing continous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21: 849-61, 1982.
 35. Gough IR, Balderson GA, Lloyd HM, Galligan J, Willgoss D, Fryar BG: The effect of intravenous magnesium sulphate on parathyroid function in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 12: 463-69, 1988.
 36. Parsons V, Papapoulos E, Weston MJ, Tomlinson S, O’Riordan JLH: The long term effect of lowering dialysate magnesium on circulating parathyroid hormone in patients on regular hemodialysis therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 93: 455-60, 1980.
 37. Nilsson P, Johansson SG, Danielson BG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37: 25-9, 1984.

- 38.** Jui- Hua Huang, Flu-Chou Cheng y Hsu-Chen Wu. Low Magnesium Exacerbates Osteoporosis in Chronic Kidney Disease Patients with Diabetes. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology Volume 2015, Article ID 380247.
- 39.** Maria E Rodriguez-Ortiz, Antonio Canalejo, Carmen Herencia, Julio M Martinez-Moreno, Alan Peralta-Ramirez and all. Magnesium modulates PTH secretion and upregulates parathyroid receptor expressions at moderately low calcium concentration.
- 40.** Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesaemia in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2:366-73.
- 41.** Pham PC, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham HV Miller JM, et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. Clin Nephrol 2005 ; 63: 429-36.
- 42.** Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. J Intern Med 2007 ; 262:208-14.
- 43.** Magnesium in Prevention and Therapy. Uwe Gröber 1, Joachim Schmidt 1 and Klaus Kisters. Nutrients 2015, 7, 8199-8226; doi:10.3390/nu7095388
- 44.** Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. Diabet Med 2006; 23(10):1056-6
- 45.** Mooren FC, Krüger K, Völker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2011; 13: 281-4.
- 46.** M. Yamamoto, T. Yamaguchi, K. Nawata, M. Yamauchi, and T. Sugimoto, Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012; vol. 97, no. 4, pp. 1277-1284.
- 47.** Johnny W. Huang, Olusegun Famure, Yanhong Li, and S. Joseph Kim. Hypomagnesaemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol. 2016; vol 27: 1793-1800.
- 48.** Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesaemic hypoparathyroidism. N Engl J Med 2006; 355: 1834-1836.
- 49.** Druce MR, Thomas JDJ, Gorrigan RJ, Kelly PA, Coppack SW, Akker SA. Hypomagnesaemia and hypocalcaemia with proton-pump inhibitors: an under-recognised phenomenon. Endocrine Abstracts 2009; 19:P50. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors a review. Neth J Med 2009; 67: 169-172.
- 50.** Lameris AI, Hess MW, Van Kruijsbergen I, Hoenderop JG, Bindels RJ: Omeprazol enhances the colonic expression of the Mg (2+) transporter TRPM6. Pflugers Arch 465:1613-1620, 2013.
- 51.** Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton pump inhibitor therapy: a clinical case series. QJM 2010; 103:387-395.
- 52.** Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, Kratz M, Haddad E, Ristoff E, Dinour D, Syrrou M, Nielsen S, Sassen M, Waldegger S, Seyberth HW,

- Konrad M. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet* 2002; 31: 166-170.
53. Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Proton Pump Inhibitor Use and Magnesium Concentrations in Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015 Nov 30; 10(11).
 54. De Francisco AL, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3707-17.
 55. Spiegel DM, Farmer B, Smits G, Chonchol M. Magnesium carbonate is an effective phosphate binder for chronic hemodialysis patients: a pilot study. *J Ren Nutr* 2007;17:416-22.
 56. O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M, Moniz C: Substitution of aluminum salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphataemia. *Lancet* 1: 880-2, 1986.
 57. Moriniere P, Vinatier I, Westeel P, Cohemsolal M, Belbrik S, Abdulmassih Z y cols: Magnesium hydroxide as a complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralisation. *Nephrol Dial Transplant* 3: 651-6, 1988.
 58. Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E: Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 49: 163-7, 1996.
 59. Parsons VA, Baldwin D, Moniz C, Marsden J, Ball E, Rifkin I: Successful control of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis using magnesium carbonate and calcium carbonate as phosphate binders. *Nephron* 63: 379-83, 1993.
 60. Tzanakis I, Pras A, Kounali D et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2036-2037.
 61. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007; 68: 222-227.
 62. Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H et al. Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. *Hypertension* 2010;56:453-462.
 63. Kircelli F, Peter Me, Sevinc Ok E et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 514-521.
 64. Eduardo Lacson Jr, MD, MPH, Weiling Wang, MS, Lin MS and Jutta Passlick. Serum Magnesium and Mortality in hemodialysis Patients in the United States: A cohort study. DEETJEN, MD. *Am J Kidney Dis*. 2015.
 65. Yusuke Sakaguchi¹, Naohiko Fujii², Tatsuya Shoji³, Terumasa Hayashi³, Hiromi Rakugi¹ and Yoshitaka Isaka. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. 2013. International Society of Nephrology.