

Magnesio y enfermedad renal crónica

Ángel L. M. de Francisco¹, Mariano Rodríguez²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

² Servicio de Nefrología. IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Nefrología 2013;33(3):389-99

doi:10.3265/Nefrolog_a.pre2013.Feb.11840

RESUMEN

Los compuestos que contienen magnesio constituyen una aportación muy prometedora como captadores del fósforo en el control de la hiperfosfatemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, el efecto del magnesio en pacientes con ERC no está aún claro. Este artículo tiene como objetivo mejorar el conocimiento acerca del papel fisiológico del magnesio en la población general y en el paciente con ERC en particular. La prevalencia de la hipomagnesemia es elevada en la población general y especialmente en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, y en muchos casos pasa inadvertida. El déficit de magnesio aumenta el riesgo de sufrir algunas enfermedades, como la diabetes tipo 2, la hipertensión y la arteriosclerosis. Por otra parte, la hipermagnesemia moderada parece tener efectos beneficiosos sobre la calcificación vascular y la mortalidad en pacientes con ERC. Además, se ha observado que la hipermagnesemia se asocia a niveles más bajos de hormona paratiroidea en estos pacientes, aunque los resultados sobre el hueso son controvertidos. Asimismo, la reducción del magnesio sérico se asocia a bajos índices de volumen óseo, osteoporosis y calcificación vascular. En los pacientes en diálisis, los niveles séricos de magnesio dependen principalmente de la concentración en el líquido de diálisis. A largo plazo, la administración de magnesio a los pacientes en diálisis podría retrasar la calcificación arterial y mejorar la supervivencia, pero se necesitan estudios prospectivos aleatorizados potentes para confirmar estos efectos. Puesto que hay un estudio aleatorizado prospectivo reciente que demuestra que un captor del fósforo que combina carbonato de magnesio y acetato cálcico fue igual de efectivo que el compuesto polimérico sevelamer ClH con similar perfil de tolerancia, procede examinar y poner al día el papel del magnesio en los pacientes con ERC.

Palabras clave: Magnesio. ERC. ERC-EMO. Fósforo. Quelantes de fósforo. Hiperparatiroidismo. Calcificación vascular.

Correspondencia: Ángel L. M. de Francisco

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander.

angelmartindefrancisco@gmail.com

marianorodriguez@senefro.org

marianorodriguezportillo@gmail.com

Magnesium - its role in CKD

ABSTRACT

Magnesium containing compounds present promising oral phosphate binders for the treatment of hyperphosphataemia in patients with chronic kidney disease (CKD). However, the impact of magnesium in CKD patients still remains unclear in clinical routine practice. Therefore, this publication provides a practicable overview of knowledge about the physiological role of magnesium in general and in particular in CKD patients. Prevalence of hypomagnesaemia is high in the general population and especially in intensive care unit patients, but often not being detected. Magnesium deficiency increases the risk for several diseases, like diabetes mellitus type 2, hypertension and atherosclerosis. Moderate hypermagnesaemia, however, seems to have beneficial effects on vascular calcification and mortality rates in CKD patients. On the other hand, higher serum magnesium levels are reported to be linked to lower PTH levels and results on the effects on bone are controversial. In addition, low magnesium levels are associated with low bone mass, osteoporosis and vascular calcification. In dialysis patients serum magnesium levels are dependent mainly on the dialysate magnesium concentration. To confirm the potential delay of arterial calcification and improved survival outcomes by long-term intervention with magnesium powered randomized studies are required in dialysis patients. Since a recent trial revealed that a phosphate binder containing a combination of magnesium carbonate and calcium acetate was as effective as the polymer-based agent sevelamer hydrochloride and had an equally good tolerability profile, it is time for a re-examination of the role of magnesium in CKD patients.

Keywords: Magnesium. CKD. CKD-MBD. Phosphate. Phosphate binders. Hyperparathyroidism. Vascular calcification.

INTRODUCCIÓN

El magnesio es el cuarto catión corporal más abundante y cumple importantes funciones en numerosas reacciones en-

zimáticas, procesos de transporte y síntesis de proteínas, ADN y ARN. A pesar de su importancia fisiológica, su importancia clínica está con frecuencia subestimada. De hecho los trastornos del magnesio se mencionan muy escasamente en la mayoría de los libros de medicina. Además, las concentraciones séricas de magnesio no se miden de forma rutinaria en el paciente hospitalizado y, por lo tanto, la mayoría de las alteraciones del magnesio no son detectadas¹. Durante los últimos 20 años, ha habido un incremento en el conocimiento acerca del magnesio, abriéndose nuevas expectativas para los pacientes. Nuestro objetivo es presentar un panorama general acerca del metabolismo del magnesio y de los trastornos en el balance de magnesio, especialmente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Es importante analizar el papel de los captadores de fósforo que contiene magnesio en la ERC, ya que el uso de estos compuestos ofrece un nuevo camino para resolver algunos problemas asociados con otros captadores de fósforo. Esta revisión está basada en una reciente publicación acerca del magnesio en la salud y en la enfermedad².

METABOLISMO DEL MAGNESIO Y FISIOLÓGÍA

El magnesio cumple varias funciones intracelulares. Estabiliza las enzimas en muchas reacciones que generan ATP, antagoniza el calcio en la contracción muscular, modula la señal de transducción y proliferación celular de la insulina y es importante para la adhesión celular y el transporte de membrana³. Cerca del 99 % del magnesio total se localiza en el hueso, músculos y tejidos blandos no musculares. El magnesio extracelular supone cerca del 1 % y se encuentra fundamentalmente en el suero y en los hematíes⁴.

Los seres humanos tienen que consumir magnesio de forma regular para prevenir su deficiencia. Se recomienda 310-316 mg y 400-420 mg para mujeres y hombres adultos, respectivamente. El intestino, el hueso y los riñones mantienen la homeostasis del magnesio (figura 1): el magnesio es absorbido en el intestino, almacenado en el hueso y músculo y excretado por los riñones. La absorción intestinal depende del estado del magnesio y, así, los niveles de magnesio descendidos aumentan la absorción intestinal. Sin embargo, la regulación de la captación de magnesio intestinal es muy compleja y todavía no se comprende perfectamente. La mayoría del magnesio se absorbe de una forma pasiva con un mecanismo paracelular pasivo que está dirigido por el gradiente electroquímico³. Una menor pero importante fracción de magnesio se transporta activamente a través de dos canales transcelulares⁵. Además de la absorción intestinal, la excreción renal es crucial en el mantenimiento del balance de magnesio. Los riñones regulan la excreción de magnesio y la reabsorción dentro de unos márgenes muy amplios. La excreción renal de la carga filtrada puede variar del 0,5 al 79 %. En estadios 1-3 con moderada ERC, la pérdida de la función renal se compensa por

un aumento en la excreción fraccional de magnesio, mientras que este mecanismo falla en la ERC avanzada, resultando en hipermagnesemia. En los pacientes en diálisis, el magnesio sérico depende fundamentalmente del magnesio del líquido de diálisis y de la ingesta.

El test más común para ver cuál es la situación del estado del magnesio es la medida de los niveles de magnesio sérico, prueba muy sencilla y muy barata. Sin embargo, hemos de considerar que los niveles de magnesio sérico no reflejan el estado del contenido total del cuerpo de magnesio.

Los valores de referencia para el magnesio sérico son 0,65-1,05 mmol/litro (1,5-3,6 mg/dl) para magnesio total y 0,55-0,75 mmol/litro (1,3-1,8 mg/dl) para magnesio ionizado en suero de pacientes adultos^{6,7}. La prevalencia de hipomagnesemia en pacientes hospitalizados es elevada: 9-65 %⁸, especialmente en pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos posoperatorios⁹. En la población general, la hipomagnesemia ocurre con frecuencia en pacientes con diabetes, enfermedad crónica gastrointestinal, alcoholismo o relacionada con el consumo de ciertas drogas. Hay un pequeño grupo de pacientes que presentan hipomagnesemia familiar asociada a mutaciones genéticas, particularmente de genes que codifican el transporte de iones en el túbulo contorneado distal, siendo las más frecuentes las mutaciones en el canal de magnesio TRPM6⁵. La hipermagnesemia se ve generalmente asociada a una alteración renal no detectada o a una excesiva administración oral de sustancias que contienen magnesio (por ejemplo, laxantes o antiácidos) o en casos de avanzada ERC^{3,10}. Los signos clínicos de hipo e hipermagnesemia no son específicos y pueden ser similares o incluso estar ausentes. Los signos incluyen pérdida de apetito, fatiga y debilidad y más tarde, a medida que la deficiencia de magnesio empeora, parestesias, calambres e incluso convulsiones, cambios de la personalidad, arritmias y espasmos coronarios. La hipermagnesemia severa puede llevar a una situación de depresión o pérdida de los reflejos tendinosos profundos, hipotensión, parálisis intestinal y cambios electrocardiográficos. En situaciones extremas, con magnesio sérico muy alto o muy bajo, se pueden presentar problemas de disfunción severa neuromuscular, hipotonía e incluso pseudoparálisis, depresión respiratoria, arreflexia y coma.

MAGNESIO SÉRICO Y RIESGO DE ENFERMEDAD

Varios estudios epidemiológicos han demostrado asociaciones entre los niveles bajos de magnesio y un aumento en el riesgo del síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y arterioesclerosis¹¹. Sin embargo, el uso de magnesio como un agente terapéutico solamente está indicado en la preeclampsia y en algunas formas específicas de arritmias (figura 2). La enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo II son comorbilidades muy frecuentes en la ERC

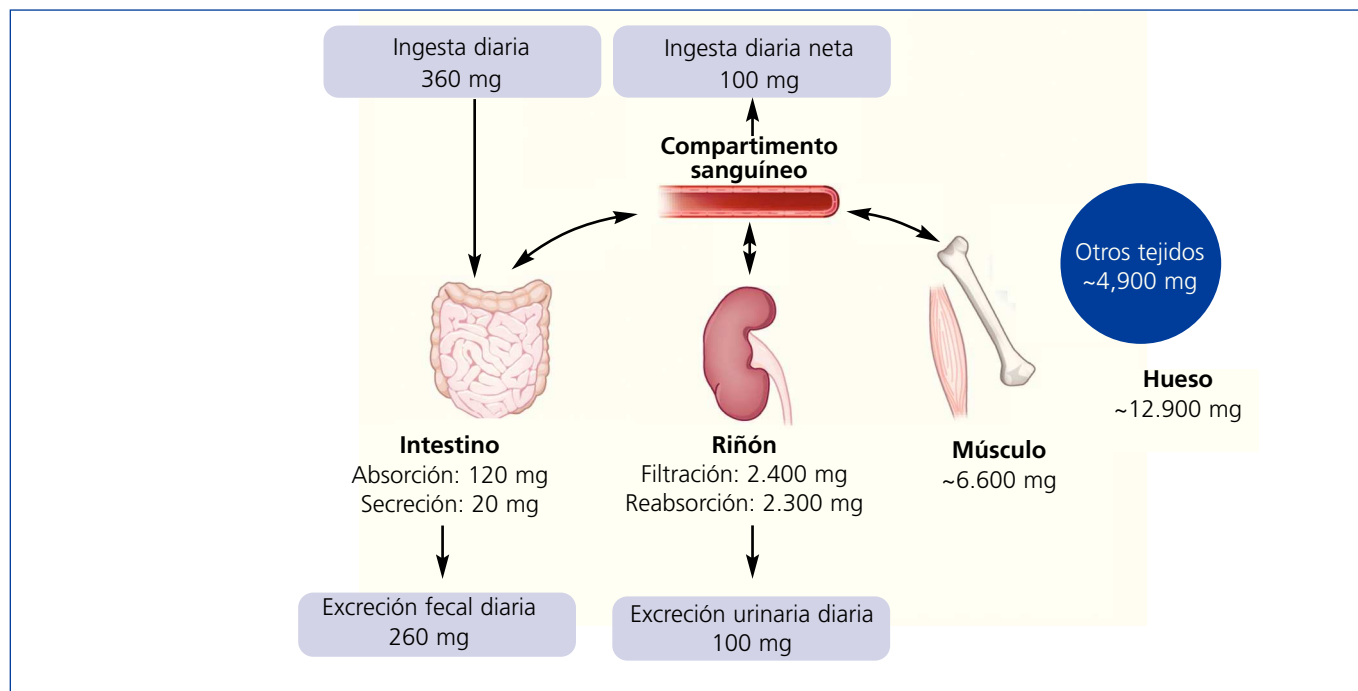


Figura 1. Regulación de la homeostasis del magnesio.

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.³, con permiso de Oxford University Press.

y el papel del magnesio en estas enfermedades merece más información. En entre el 14 y el 48 % de los diabéticos tipo 2 se encontró hipomagnesemia en comparación con el grupo control, donde osciló del 3 al 15 %, y por ello ha sido implicada esta hipomagnesemia en algunas de las complicaciones de la diabetes¹². Un estudio retrospectivo con 550 diabéticos tipo 2 sin enfermedad renal conocida demostró que los niveles bajos de magnesio se asociaban con un deterioro posterior de la función renal. Los pacientes con niveles elevados de magnesio, entre 0,82 y 1,3 mmol/litro, tenían una progresión más lenta y un mejor control de la glicemia. Por tanto, esos niveles séricos se sugirieron como niveles diana para los paciente diabéticos¹³. En un metaanálisis de 7 estudios (n = 286.668), se encontró que el aumento en la ingesta de magnesio de 100 mg al día se asociaba inversamente con la incidencia de diabetes tipo 2¹⁴. Los autores sugirieron que una alimentación rica en magnesio podría reducir el riesgo de diabetes tipo 2. Si los pacientes diagnosticados ya de diabetes tipo 2 se benefician o no de un suplemento de magnesio adicional, fue estudiado en un metaanálisis de 9 estudios aleatorizados que incluían 370 diabéticos tipo 2¹⁵. Aunque la dosificación y los criterios de inclusión variaron y los números de pacientes en estudios aislados fueron relativamente pequeños, se encontró que el suplemento de magnesio (dosis mediana de 15 mmol/día) usado como tratamiento adicional durante 4

a 16 semanas disminuía significativamente los niveles de glucosa en ayunas¹⁵. Por tanto, el suplemento diario de magnesio parece tener un efecto beneficioso en personas pre-diabéticas y en pacientes con diabetes tipo 2.

También hay muchos trastornos cardiovasculares que se asocian con niveles bajos de magnesio. En un reciente estudio epidemiológico (n = 212.157), se encontró que los niveles bajos de magnesio predecían la mortalidad cardiovascular y de todas las causas¹⁶. También mostraron que las concentraciones bajas de magnesio (a pesar de otros factores de riesgo) se asociaban con un aumento de la masa ventricular izquierda, que es un predictor de eventos cardiovasculares adversos.

La hipomagnesemia también se ha asociado a la elevación de la presión arterial. En el Estudio ARIC (n = 15.248), los niveles de magnesio sérico se relacionaron inversamente con la presión arterial sistólica¹⁷. Además, en un metaanálisis de 20 estudios aleatorizados (n = 1200) se encontró que el suplemento de magnesio se asociaba con reducciones en la presión arterial significativas relacionadas con la dosis¹⁸. Sin embargo, otros ensayos más recientes no han demostrado que el suplemento de magnesio reduzca directamente, pero sí sugieren que puede facilitar la acción de los medicamentos antihipertensivos^{19,20}.

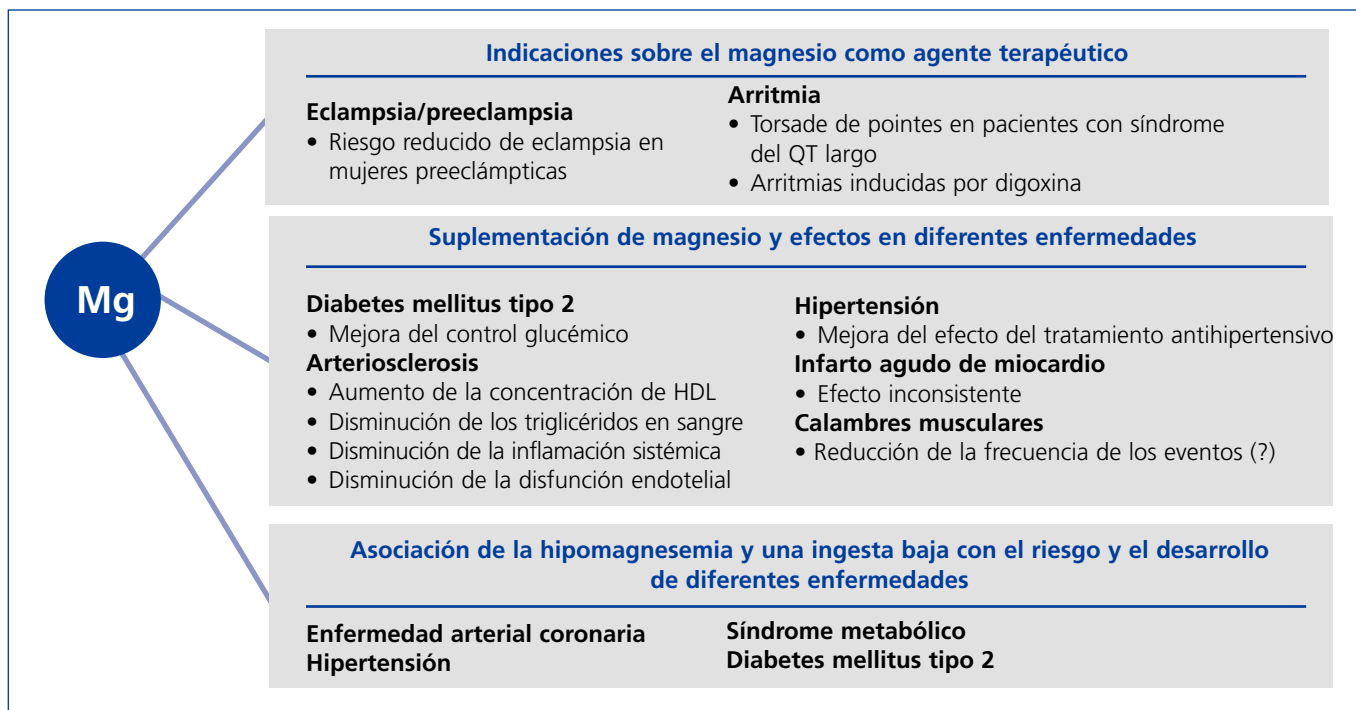


Figura 2. Papel del magnesio en diferentes enfermedades.

En varios estudios epidemiológicos se han observado asociaciones entre los niveles bajos de magnesio y pobre ingesta de magnesio en la dieta con aumento del riesgo de enfermedades, como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la hipertensión o la arteriosclerosis. Además, también se ha observado un efecto beneficioso con el suplemento de magnesio en la mayoría de esas enfermedades. Sin embargo, la indicación de un tratamiento con magnesio como terapia solo ha podido ser confirmada en la preeclampsia y formas específicas de arritmias.

Adaptado de Geiger¹¹, con permiso de Oxford University Press.

La arterioesclerosis es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido y potencialmente responsable del infarto de miocardio y del accidente cerebrovascular. La patogénesis de la arterioesclerosis es compleja y, lo mismo que la disfunción endotelial y la hiperlipidemia, la hipomagnesemia ha sido identificada como un importante factor de riesgo. Según el seguimiento del Estudio ARIC (n = 13.922), los pacientes con el magnesio sérico más bajo tuvieron mayor riesgo de enfermedad coronaria²¹. Ascherio et al.²² encontraron una asociación negativa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de ictus en un estudio prospectivo con 43.738 pacientes. Estas asociaciones inversas fueron más importantes en varones hipertensos que en normotensos, y no se modificaron después de ajustar por la presión arterial.

La hipomagnesemia ha sido también relacionada con la patogénesis de la cardiopatía isquémica alterando la composición de las lipoproteínas y modificando la arritmia posinfarto de miocardio. Por esta razón, el tratamiento con magnesio se ha estudiado extensamente en el contexto del infarto agudo de miocardio en varios ensayos clínicos^{11,23}. Sin embargo, la conclusión después de los últimos ensayos clínicos²⁴ fue que el sulfato de magnesio no podía ser

recomendado de forma general para la administración rutinaria después del infarto agudo de miocardio.

MAGNESIO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Aunque la excreción de magnesio a través del riñón se adapta muy fácilmente, esta capacidad se deteriora cuando la función renal disminuye de forma significativa²⁵. En situaciones de ERC moderada (estadios 1-3), se produce una compensación a esa pérdida de la función renal a través de un aumento en la excreción fraccional de magnesio, por lo que los niveles de magnesio sérico se mantienen dentro de lo normal²⁶. Es interesante constatar que en estas circunstancias hay diferencias entre los diabéticos y los no diabéticos, pues se ha encontrado que en no diabéticos existe una correlación significativa entre un aclaramiento de creatinina bajo y niveles séricos altos de magnesio, mientras que en los pacientes diabéticos no se ha encontrado esta correlación; en estos pacientes los niveles de magnesio sérico fueron significativamente más bajos, a pesar de una disminución del aclaramiento de creatinina²⁷.

En estadios más avanzados de ERC (estadios 4-5), los mecanismos de compensación renal no son suficientes. Con frecuencia

se desarrolla hipermagnesemia en pacientes con aclaramientos inferiores a 10 ml/minuto (figura 3). En pacientes en diálisis, las concentraciones de magnesio dependen fundamentalmente de la concentración de magnesio en el líquido de diálisis. El magnesio atraviesa con mucha facilidad la membrana de diálisis y la membrana peritoneal. Se han estudiado las diferentes concentraciones de magnesio en el líquido de diálisis en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal (tabla 1). Las concentraciones de magnesio en el dializado de 0,75 mmol/litro pueden causar ligera hipermagnesemia, mientras que una concentración de 0,25 mmol/litro la mayoría de las veces causa hipomagnesemia. Los resultados para una concentración de magnesio en el líquido de diálisis de 0,5 mmol/litro son menos consistentes, pero, en líneas generales, las concentraciones de magnesio sérico están dentro del rango de lo normal. Resultados inconsistentes de diversos estudios sugieren que hay otros factores, tales como la nutrición, los suplementos de magnesio (por ejemplo antiácidos), que también pueden jugar un papel importante en los niveles séricos de magnesio en pacientes en diálisis.

Un aspecto importante del magnesio en pacientes con ERC es su relación con la actividad paratiroidea. Existen múltiples alteraciones que contribuyen al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, que se observa en casi todos los enfermos con ERC. Calcio sérico, valcitril, factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) y fosfato sérico juegan un papel importante en la regulación de la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea²⁵. El calcio es el activador dominante del receptor del calcio, pero el magnesio también activa este receptor del calcio, aunque con una potencia 2 o 3 veces inferior. En cualquier caso, los niveles de magnesio sérico pueden tener un efecto regulador en la secreción de hormona paratiroidea. La relación entre el magnesio sérico y los niveles de hormona paratiroidea en pacientes en hemodiálisis o en diálisis peritoneal ha sido investigada en varios estudios²⁵. Navarro et al.^{30,33} encontraron una relación significativa inversa entre el magnesio sérico y los niveles de hormona paratiroidea ($p < 0,001$) en 110 pacientes en hemodiálisis y también en 51 pacientes con diálisis peritoneal, usando concentraciones de magnesio en el dializado de 0,5 mmol/litro y 0,75 mmol/litro, respectivamente. Sin embargo, la mayoría de los otros estudios han usado cambios de las concentraciones de calcio y magnesio en el líquido de dializado de forma

concomitante³⁴, por lo que los resultados resultan difíciles de interpretar y son necesarios más estudios para cuantificar con precisión el grado de influencia que tiene el magnesio sérico sobre los niveles de hormona paratiroidea independiente del cambio en los valores de calcio.

El 55 % del contenido de magnesio del cuerpo se encuentra en el hueso, que es el depósito más importante del cuerpo humano. Pero el magnesio solo representa una proporción muy pequeña, menos del 1 % del total del contenido mineral del hueso, que principalmente consiste en calcio y fosfato en forma de hidroxiapatita. Los estudios realizados acerca de la contenido de magnesio en el hueso, en pacientes con ERC, presentan resultados muy diferentes, indicando que puede haber muchos factores que influyen el metabolismo del hueso urémico. El papel del magnesio en la patogénesis de la enfermedad renal ósea ha sido estudiado recientemente. El magnesio parece ser muy importante en la regulación de la actividad osteoblástica y osteoclastica y en el remodelado óseo. La deficiencia del magnesio en la rata produce una alteración del crecimiento óseo, osteopenia y fragilidad esquelética³⁵. Los estudios epidemiológicos han asociado una deficiencia de magnesio en la dieta con una baja masa ósea y osteoporosis³⁶. Sin embargo, hay otros muchos factores, como la vitamina D, el nivel de hormona paratiroidea, las concentraciones de calcio y fosfato y la acidosis metabólica, que también contribuyen al metabolismo óseo, por lo que la responsabilidad exacta de magnesio necesita una investigación con mayor profundidad.

MAGNESIO Y CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más reciente tanto en pacientes con ERC como en aquellos que se encuentran en hemodiálisis o diálisis peritoneal³⁷. Los pacientes que se encuentran en diálisis tienen de dos a cinco veces más calcificación arterial coronaria que aquellos correspondientes a su edad. Las calcificaciones de la íntima y de la media son los causantes directos o indirectos más importantes de enfermedad cardiovascular y de la mortalidad de los pacientes con ERC.

Tabla 1. Influencia de la concentración de magnesio en el líquido de diálisis en los niveles séricos de magnesio en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal.

| Magnesio en líquido de diálisis | Magnesio sérico | Referencias |
|--|--|--|
| 0,75 mmol/l | Ligera hipermagnesemia | Nilsson et al. ²⁸ Katopodis et al. ²⁹ |
| 0,50 mmol/l | Ligera hipermagnesemia y normomagnesemia | Navarro et al. ³⁰ Katopodis et al. ²⁹ |
| 0,25 mmol/l | Hipomagnesemia | Nilsson et al. ²⁸ Ejaz et al. ³¹ |
| 0,00 mmol/l | Mal tolerado (calambres en piernas) | Kelber et al. ³² |

La pérdida progresiva de la función renal se acompaña de una elevación de los niveles de FGF-23, una disminución en la excreción de fósforo y una alteración en el metabolismo óseo. Las alteraciones minerales que ocurren durante la ERC ciertamente producen calcificación vascular. La patogénesis de esta calcificación vascular es un proceso activamente regulado y mediado por células que se asemejan bastante a la formación del tejido óseo normal³⁸. Un papel central lo juegan las células musculares lisas que componen la capa media de la pared vascular y que se convierten en unas células parecidas a los osteoblastos, un fenotipo que normalmente se encuentra en los vasos calcificados. Las alteraciones en el metabolismo mineral, concretamente la hiperfosfatemia y la pérdida de inhibidores de la mineralización, llevan inicialmente a la formación de nanocristales de fosfato cálcico, que pueden transformarse en una forma más estable y organizada, en cristales de apatita. Puede ser que los nanocristales sean captados por las células lisas musculares vía endocitosis e inicien la transdiferenciación a células similares a los osteoblastos, resultando finalmente en la calcificación vascular.

Varios estudios, tanto *in vitro* como en animales, han sugerido un efecto protector del magnesio en la calcificación vascular a través de múltiples mecanismos (figura 4). En primer lugar, el magnesio inhibe la formación de cristales de apatita y produce unos depósitos menores y más solubles³⁹. En segundo lugar, por determinadas funciones del magnesio como antagonista del calcio e inhibiendo la entrada de calcio en las células⁴⁰. En tercer lugar, el magnesio restaura el balance entre la expresión de los promotores de calcificación y de los inhibidores⁴¹. Finalmente, el magnesio actúa sobre el receptor del calcio y la activación del receptor del calcio por los calcimiméticos ha demostrado que inhibe también la calcificación de las fibras musculares lisas vasculares⁴².

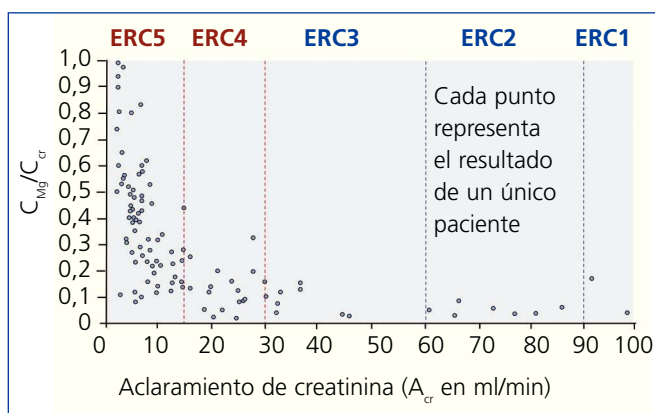


Figura 3. Relación entre la excreción fraccional de magnesio y el aclaramiento endógeno de creatinina en pacientes con enfermedad renal crónica.

ERC: enfermedad renal crónica.

Adaptado de Coburn²⁶. Con permiso de Cobrun et al. ©1969, American Medical Association se reserva todos los derechos.

Los estudios clínicos demuestran la evidencia de este efecto protector del magnesio sobre la calcificación vascular. Hay estudios en los que se ha observado que la calcificación de la válvula mitral y el engrosamiento de la media íntima carotídea se asocian con niveles bajos de magnesio en pacientes en hemodiálisis^{43,44}. El suplemento a largo plazo con magnesio redujo el grosor de la íntima media carotídea retardando la calcificación arterial en pacientes con ERC⁴⁵. Además, estudios epidemiológicos realizados en pacientes en hemodiálisis revelaron que los niveles elevados de magnesio se asociaban con mayor supervivencia, mientras que los niveles bajos de magnesio fueron factores predictores independientes de muerte⁴⁶. Pero, por encima de todo, los niveles elevados de magnesio y/o la suplementación con magnesio pueden retardar la calcificación arterial y llevar a una mejoría en la supervivencia de los pacientes en diálisis. Es evidente que se necesitan estudios prospectivos aleatorizados suficientemente potentes para confirmar estos resultados.

MAGNESIO COMO CAPTOR DEL FÓSFORO

La pérdida de la función renal se asocia con un aumento en los niveles de fósforo y la mayoría de los pacientes a partir de ERC estadio 4 desarrollan hiperfosfatemia. Para controlar la hiperfosfatemia, muy frecuentemente se precisan captadores del fósforo, de manera que puedan evitarse las alteraciones en el metabolismo óseo y mineral, la enfermedad cardiovascular y el hiperparatiroidismo secundario. Estos quelantes o captadores del fósforo han sido usados durante muchos años, pero el captador ideal en términos de eficacia, adherencia del paciente, seguridad y costos no se ha encontrado⁴⁷. Los captadores que contienen aluminio o calcio han dado lugar a algunos problemas clínicos, como por ejemplo la toxicidad por el aluminio o el aumento en la carga de calcio que produce hipercalcemia y asociaciones con las calcificaciones vasculares. Los nuevos agentes que evitan el calcio, por otra parte, son muy caros. Los quelantes del fósforo que contienen magnesio ofrecen la posibilidad de evitar algunos de los problemas asociados con otros agentes.

Hace ya años, en 1980, algunos estudios reemplazaron el aluminio por hidróxido de magnesio para evitar esa toxicidad. Este hidróxido de magnesio fue efectivo en el descenso de los niveles de fósforo y de hormona paratiroidea, pero se asociaba a una tolerancia gastrointestinal muy pobre. Estudios más recientes usando carbonato de magnesio combinado con carbonato cálcico o acetato cálcico han mejorado la tolerabilidad. Nos referiremos a algunos de los estudios más importantes recientemente realizados.

Eficacia del carbonato de magnesio en combinación con carbonato cálcico o acetato cálcico

Un estudio aleatorizado comparó la eficacia de la asociación carbonato de magnesio y acetato cálcico con relación a la monoterapia con carbonato cálcico en 50 pacientes en hemodiálisis⁴⁸. El tratamiento con la combinación carbonato de mag-

nesio y acetato cálcico resultó en unos niveles significativamente más bajos de fósforo, calcio y hormona paratiroidea comparados con la monoterapia ($p < 0,05$ cada uno). Las con-

centraciones de magnesio sérico en el grupo de combinación aumentaron significativamente, pero permanecieron dentro del rango de lo normal⁴⁸.

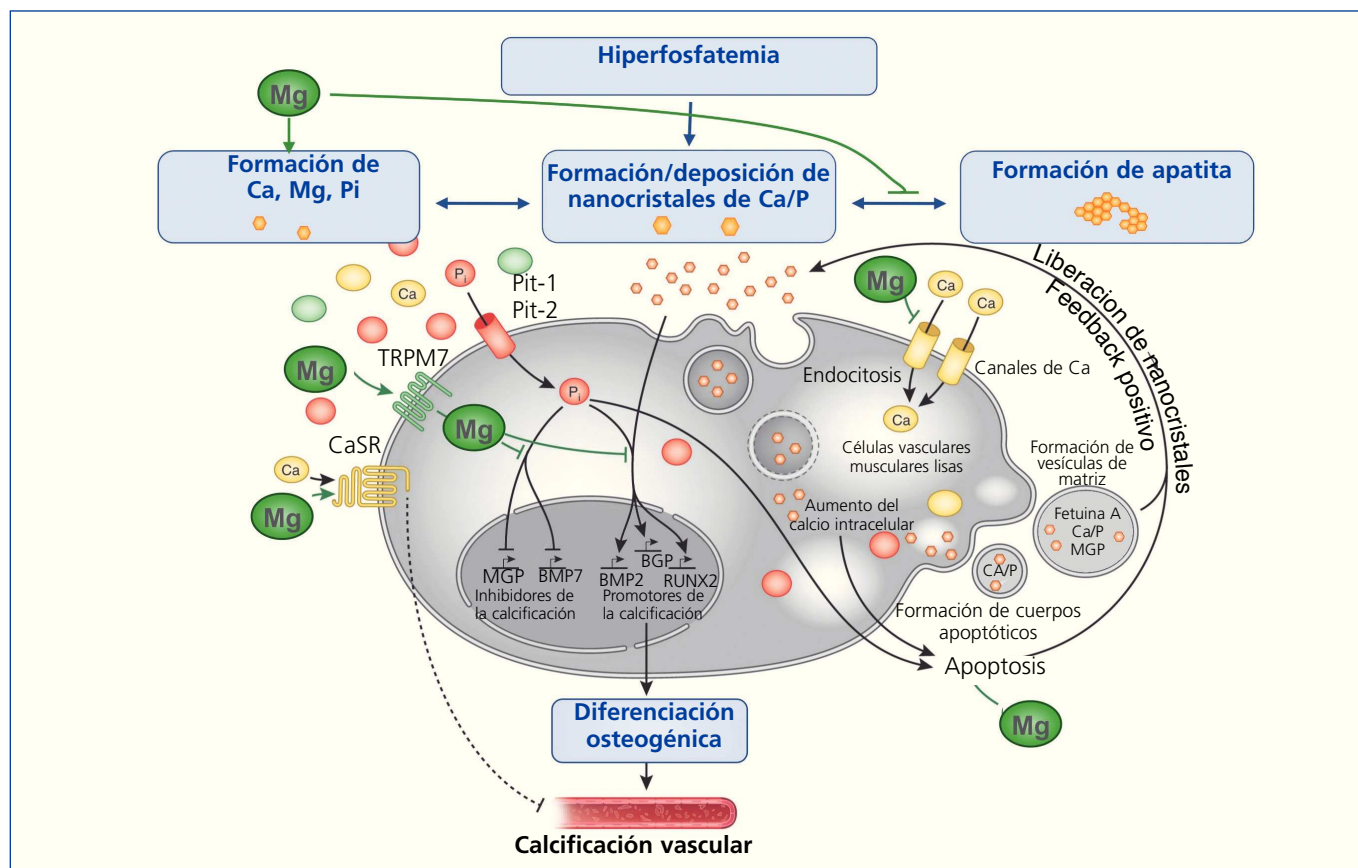


Figura 4. Presuntos efectos protectores del magnesio en el curso de la calcificación vascular.

Las alteraciones en el metabolismo mineral, y de forma particular la hiperfosfatemia, conjuntamente con la pérdida de inhibidores circulantes o locales de la mineralización, conducen inicialmente a la formación y depósito de nanocristales de Ca/P. Estos nanocristales son capturados por endocitosis por las células vasculares musculares lisas (VSMC). La degradación lisosomal de los cristales libera calcio y fósforo intracelular. Además, también se acumula en la célula fósforo inorgánico vía entrada a través de los transportadores de fósforo sodio dependientes Pit-1 y -2. Para compensar el exceso de Ca/P, las VSMC forman vesículas de matriz cargadas con productos Ca/P e inhibidores de la mineralización, como la fetuina A y MGP. La captación intracelular de Ca y fósforo inducen apoptosis de las VSMC, produciéndose cuerpos apoptóticos que contienen Ca/P. Tanto las vesículas como los cuerpos apoptóticos causan un *feedback* positivo aumentando la liberación de nanocristales al medio y, por consiguiente, ampliando el proceso de calcificación.

Además, tanto los nanocristales de Ca/P como el P inorgánico inducen la expresión de genes que inducen la calcificación, como RUNX2, BMP2 y BGP, y asimismo reprimen la expresión de MGP y BMP7, que son factores que inhiben la progresión de la calcificación. Ello produce una transdiferenciación de las VSMC hacia *osteoblast-like cells*, resultando finalmente en calcificación vascular.

El magnesio interfiere en este proceso de calcificación vascular a diferentes niveles: en primer lugar, el magnesio inhibe la transformación del Ca/P amorfo a apatita (carbonatohidroxiapatita). En segundo lugar, el magnesio funciona como un antagonista de canal del Ca, y por tanto inhibe la entrada de Ca en las células. En tercer lugar, dentro de la célula, vía TRPM7, el Mg restaura el balance promotores-inhibidores de la calcificación neutralizando la inhibición de MGP y BMP7 inducida por el fósforo. Además, previene la calcificación dificultando la transformación osteoblástica de las VSMC, alterando la expresión de RUNX2 y BMP2 inducida por el fósforo y los nanocristales Ca/P. Asimismo, el Mg actúa en el CaSR.

BGP: *bone GLA protein, osteocalcin*; BMP: *bone morphogenetic protein*; Ca: calcio; CaSR: *calcium-sensing receptor*; Mg: magnesio; MGP: *matrix GLA protein*; Pi: *inorganic phosphate*; Pit: *inorganic phosphate transporter*; PPI: *inorganic pyrophosphate*; RUNX2: *runt-related transcription factor 2*; cbfa1: *core-binding factor subunit alpha-1*; TRPM: *transient receptor potential melastatin*; VSMC: *vascular smooth muscle cell*.

Adaptada de Massy et al.³⁸, con permiso de Oxford University Press.

El estudio Calmag es un estudio aleatorizado multicéntrico que comparó la eficacia del acetato cálcico/carbonato de magnesio con sevelamer CIH en 255 pacientes en hemodiálisis⁴⁹. El objetivo primario fue demostrar una no inferioridad del acetato cálcico-carbonato de magnesio comparado con el sevelamer CIH en el descenso de los niveles de fósforo por debajo de las recomendaciones KDOQI después de 24 semanas de tratamiento. Se cumplió completamente ese objetivo y no hubo diferencias significativas entre los grupos en relación con los niveles de fósforo sérico reducidos al final del estudio ($p = 0,069$) (figura 5). El área bajo la curva para el fósforo sérico ($p = 0,0042$) y el número de visitas por encima de las recomendaciones objetivo K/DOQI ($\leq 1,78$ mmol/l, $p = 0,0198$) y KDIGO ($\leq 1,45$ mmol/l, $p = 0,0067$) fueron significativamente más bajos con la asociación acetato cálcico-carbonato de magnesio comparado con sevelamer CIH.

Seguridad del carbonato de magnesio en combinación con carbonato cálcico o acetato cálcico

La tolerabilidad, hipermagnesemia y carga de calcio son parámetros de seguridad relevantes de los captores de fósforo que contienen magnesio. La tolerabilidad se demostró en diferentes estudios. La combinación magnesio/carbonato cálcico se comparó a la monoterapia con carbonato cálcico en un estudio aleatorizado cruzado de dos años en 29 pacientes en hemodiálisis⁵⁰. Los niveles de calcio séri-

co, fósforo y magnesio fueron similares en ambas fases, pero la ingestión de calcio fue significativamente inferior en el grupo con terapia combinada ($p = 0,001$). A pesar de la ingesta elevada de magnesio de 465 ± 52 mg/día, el tratamiento combinado generalmente fue bien tolerado. Ningún paciente reportó síntomas intestinales incluyendo diarrea o meteorismo.

Un estudio piloto investigó la carga de calcio en el combinado magnesio/carbonato cálcico comparándolo con la monoterapia con acetato cálcico⁵¹. Treinta pacientes en hemodiálisis fueron aleatorizados a recibir o la combinación ($n = 20$) o la monoterapia ($n = 10$) durante 12 semanas. El control de fósforo del tratamiento combinado fue al menos tan bueno como el del acetato cálcico exclusivamente, pero el consumo de calcio fue significativamente inferior en el tratamiento combinado de magnesio/carbonato cálcico (908 ± 24 vs. 1743 ± 37 mg/día, $p < 0,001$), resultando en niveles de calcio significativamente inferiores ($p < 0,003$). Ambos regímenes fueron generalmente bien tolerados y con una incidencia similar de síntomas gastrointestinales.

El estudio CALMAG comparó los parámetros de seguridad del acetato cálcico/carbonato de magnesio con el sevelamer CIH⁴⁹. Ambos regímenes fueron igualmente bien tolerados, con similar número de efectos adversos. No se observó hipermagnesemia sintomática. Se observó un pe-

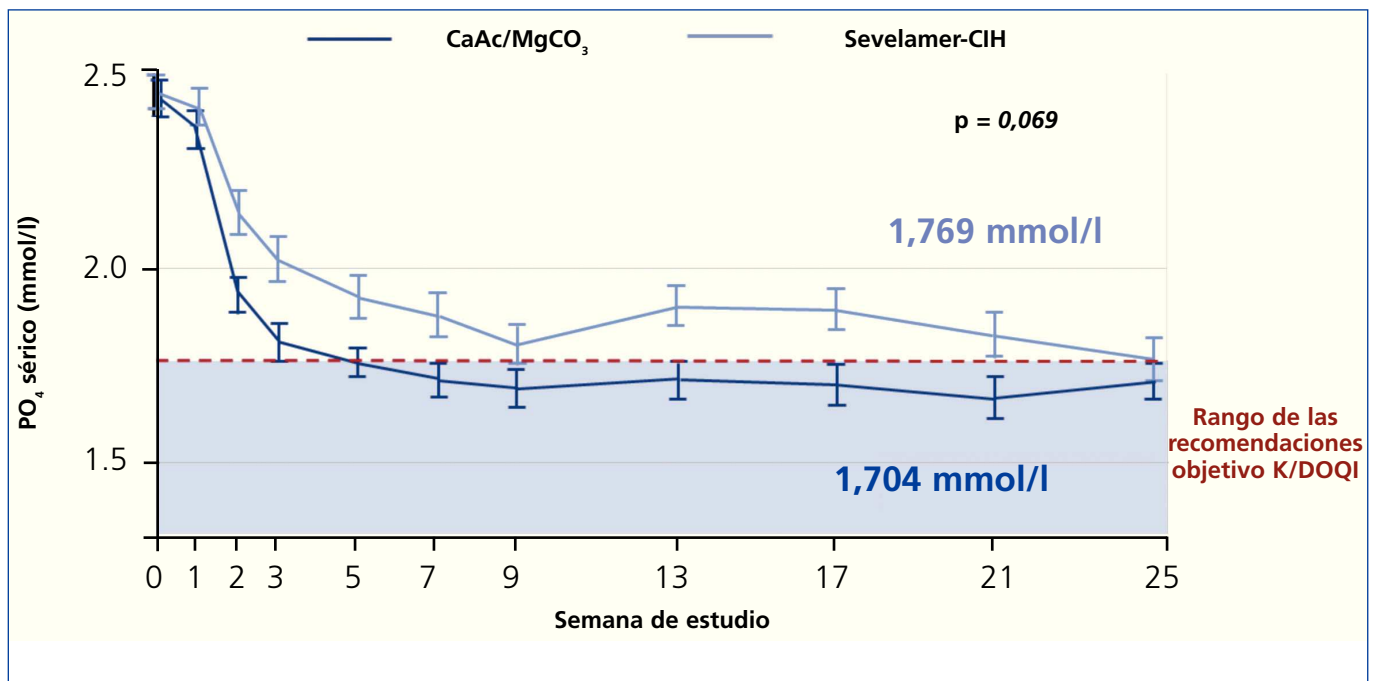


Figura 5. Eficacia del acetato cálcico-carbonato de magnesio (CaAc/MgCO₃) comparado con sevelamer CIH en el descenso de los niveles séricos.

Adaptado de De Francisco et al.⁴⁹, con permiso de Oxford University Press.

queño aumento en el magnesio sérico en el grupo con acetato cálcico/carbonato de magnesio, pero las concentraciones medias ($1,29 \pm 0,25$ mmol/l) estuvieron muy por debajo de los valores séricos que producen sintomatología ($> 2,0$ mmol/l).

Spiegel et al.⁵² estudiaron los efectos de la calcificación de la arteria coronaria y la densidad ósea mineral del magnesio y carbonato cálcico durante 18 meses en 7 pacientes en hemodiálisis. No encontraron progresión del *score* de calcificación coronaria ni cambios significativos en la densidad ósea mineral, lo que sugiere que el magnesio podría tener un efecto favorable en esos parámetros, aunque el tamaño del estudio no alcanza a permitir ningún tipo de conclusión.

Costo-efectividad

Los costos derivados en los tratamientos son cada vez factores más importantes. Los quelantes de fósforo que contienen magnesio son mucho más baratos comparados con los productos como sevelamer o lantano. Los costos calculados para el tratamiento con carbonato de magnesio y acetato cálcico fueron aproximadamente cerca de un 80 % más bajos que los del sevelamer CIH⁴⁹. Si bien los compuestos de magnesio y calcio han probado su eficacia y seguridad, todavía hay alguna preocupación acerca de la hipermagnesemia y de la monitorización sérica del magnesio. Generalmente los niveles séricos de magnesio no son una medida que se utilice rutinariamente en muchas clínicas de diálisis. Algunos pueden argumentar que no es necesaria una monitorización rutinaria, ya que el margen de seguridad parece ser muy amplio, pero no es lo que satisface la preocupación de los nefrólogos. El costo de introducir la monitorización de magnesio podría, sin embargo, ser contrarrestado precisamente por un costo mucho menor cuando se compara con el sevelamer o el lantano y, además, por otra parte, los analizadores multicanales actuales pueden reportar los niveles de magnesio sin grandes implicaciones en el costo (es el mismo precio que el calcio sérico: como ejemplos, 2,3 euros en Alemania, 1,9 euros en Francia dependiendo de las técnicas).

CONCLUSIÓN

A pesar de la importancia fisiológica, el papel clínico del magnesio en términos de beneficio y daño (de niveles elevados o descendidos) particularmente en pacientes con ERC ha sido muy poco concretado en los últimos años. Los trastornos del balance de magnesio, especialmente la hipomagnesemia, son comunes, pero raramente son identificados en la rutina clínica diaria. Además, la deficiencia de magnesio se ha demostrado

que es un factor de riesgo asociado a diferentes enfermedades metabólicas comunes, mientras que la suplementación de magnesio y la ligera hipermagnesemia podrían tener un efecto beneficioso en pacientes con ERC con respecto a la calcificación y la mortalidad. Por otra parte, el mejor conocimiento de los efectos de la hiperfosfatemia ha hecho que se necesiten cada vez más eficientes y mejor tolerados quelantes del fósforo. La combinación acetato cálcico y carbonato de magnesio es un quelante del fósforo, al menos tan efectivo como el sevelamer, igualmente bien tolerado, pero con un ahorro del 80 % de los costos del tratamiento. Los niveles de magnesio solo son ligeramente elevados y no hubo diferencias en la tolerabilidad gastrointestinal comparada con la del sevelamer CIH. Si fuera necesaria la monitorización rutinaria de magnesio, se puede realizar sin mayores implicaciones en el costo. Los posibles efectos beneficiosos del magnesio con relación a la calcificación, los niveles de hormona paratiroidea y la supervivencia en pacientes con ERC, por una parte, y los resultados prometedores acerca de la eficacia, tolerabilidad y coste de efectividad, por otra parte, son ventajas potenciales que pueden hacer considerar que los quelantes que contienen magnesio pueden ser una opción muy atractiva en la práctica clínica rutinaria. Sin embargo, necesitamos mucha más investigación clínica para confirmar y comprender los efectos clínicos de la administración del magnesio.

Agradecimientos

Este trabajo está basado en el número especial de *Clinical Kidney Journal*: «Magnesium – a versatile and often overlooked element: New Perspectives with a focus on chronic kidney disease» (vol. 5, S1, febrero 2012). Queremos agradecer la contribución de los siguientes autores: Friedrich C. Luft, Wilhelm Jahn-Dechent, Markus Ketteler, Jeroen H.F. de Baaij, Joost G.J. Hoenderop, René J.M. Bindels, Helmut Geiger, Christoph Wanner, John Cunningham, Piergiorgio Messa, Ziad A. Massy, Tilman B. Drüeke, Alastair Hutchinson, Martin Wilkie.

Asimismo, nuestro agradecimiento a Jutta Passlick-Deetjen, Kristina Gundlach, Mirjam Peter, Nora Burkard y Sonja Steppan por su importante contribución en la organización y desarrollo de esta actualización.

Conflictos de interés

Los autores declaran conflictos de interés potenciales.
Becas: Abbott, Amgen, Fresenius.
Honorarios por ponencias: Abbott, Amgen, Fresenius, Shire.
Honorarios como consultores: Amgen, Fresenius, Vifor, Shire.
Bolsas de viaje o financiación para viajar: Abbott, Amgen, Fresenius, Vifor, Sanofi, Shire.

CONCEPTOS CLAVE

1. La prevalencia de la hipomagnesemia es elevada y está asociada a varias enfermedades. Sin embargo, con frecuencia pasa inadvertida.
2. La hipermagnesemia moderada parece tener efectos beneficiosos sobre la calcificación vascular y las tasas de mortalidad.
3. En los pacientes en diálisis, los niveles séricos de magnesio están altamente influidos por la concentración de magnesio en el líquido de diálisis.
4. La combinación de carbonato de magnesio/acetato cálcico es un captor de fósforo eficaz, seguro y rentable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA* 1990;263:3063-4.
2. Luft C. Magnesium — a versatile and often overlooked element: New perspectives with a focus on chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1).
3. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i3-i14.
4. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988;34:161-218.
5. de 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.
6. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1990.
7. Maj-Zurawska M. Clinical findings on human blood with the KONE ISE for Mg²⁺. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1994;217:69-76.
8. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990;29:368-72.
9. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 1989;95:391-7.
10. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-9.
11. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i25-i38.
12. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:366-73.
13. 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.
14. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007;262:208-14.
15. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med* 2006;23(10):1050-6.
16. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, Völzke H, Reinthaler M, Petersmann A, et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis* 2011;219:280-4.
17. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995;48:927-40.
18. Jee SH, Miller ER III, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691-6.
19. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004640.
20. Rosanoff A. Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects. *Magn Res* 2010;23:27-40.
21. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998;136:480-90.
22. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-204.
23. Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994;343:816-9.
24. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4 a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-85.
25. 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.

26. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physico-chemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969;124:302-11.
27. Dewitte K, Dhondt A, Giri M, Stöckl D, Rottiers R, Lameire N, et al. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients: a cross-sectional study. *Diabetes Care* 2004;27:2503-5.
28. Nilsson P, Johansson SG, Danielson BG. Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 1984;37:25-9.
29. Katsipis KP, Kolioussi EL, Andrikos EK, Pappas MV, Elisaf MS, Siampopoulos KC. Magnesium homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of the dialysate magnesium concentration. *Artif Organs* 2003;27:853-7.
30. Navarro JF, Mora C, Jiménez A, Torres A, Macía M, García J. Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:43-8.
31. Ejaz AA, McShane AP, Gandhi VC, Leehey DJ, Ing TS. Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 1995;15:61-4.
32. Kelber J, Slatopolsky E, Delmez JA. Acute effects of different concentrations of dialysate magnesium during high-efficiency dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;24:453-60.
33. Navarro JF, Mora C, Macía M, García J. Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999;19:455-46.
34. 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.
35. Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Meyer MH, Luck JS, Crawford DL. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. *Magnes Res* 1999;12:257-67.
36. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr* 2009;28:131-41.
37. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998;11:239-45.
38. Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i52-i61.
39. Peters F, Epple M. Simulating arterial wall calcification in vitro: biomimetic crystallization of calcium phosphates under controlled conditions. *Z Kardiol* 2001;90(Suppl3):81-85.
40. Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A. Mg²⁺-Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:729-45.
41. Kircelli F, Peter ME, Sevinc OE, Celenk FG, Yilmaz M, Steppan S, et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2011;27:514-21.
42. Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, Ruellan N, Phan O, Lacour B, et al. The antioxidant N-acetylcysteine prevents accelerated atherosclerosis in uremic apolipoprotein E knockout mice. *Kidney Int* 2005;67:2288-94.
43. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, Mamali V, Kartsonakis V, Mayopoulou-Symvoulidou D, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2036-7.
44. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, Mantakas E, Girousis N, Karefylakis N, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnes Res* 2004;17:102-8.
45. Turgut F, Kanbay M, Metin MR, Uz E, Akcay A, Covic A. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2008;40(4):1075-82.
46. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007;20:237-44.
47. Hutchison AJ, Wilkie M. Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i52-i61.
48. Deuber HJ. Long-term Efficacy and safety of an oral phosphate binder containing both calcium acetate and magnesium carbonate in hemodialysis patients. *Nieren Hochdruckkrankheiten* 2004;33:403-8.
49. 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.
50. Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 1996;49:163-7.
51. 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.
52. Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodial Int* 2009;13:453-9.