

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Influencia de la magnesemia en el pronóstico cardiovascular
y la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal
crónica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Isabel María Galán Carrillo

DIRECTORES

Manuel Praga Terente

Juan Manuel López-Gómez

María Ángeles Goicoechea Diezhandino

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA MAGNESEMIA EN EL PRONÓSTICO
CARDIOVASCULAR Y LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Isabel María Galán Carrillo

DIRECTOR

Manuel Praga Terente
Juan Manuel López-Gómez
María Ángeles Goicoechea Diezhandino

Septiembre 2020

ÍNDICE

ÍNDICE.....	v
AGRADECIMIENTOS.....	vi
ÍNDICE DETALLADO	ix
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMEN	xv
SUMMARY	xvii
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2 PLANTEAMIENTO	46
CAPÍTULO 3 MATERIAL Y MÉTODOS	51
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	57
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN.....	85
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES	99
REFERENCIAS.....	102

AGRADECIMIENTOS

A la conclusión de este proyecto, sólo me queda dar las gracias. Mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que lo han hecho posible.

A Marian Goicoechea, por ser la chispa que encendió la mecha de esta investigación en particular y del interés por la investigación en general. Por todas sus aportaciones a pequeña y gran escala, y tanto desde cerca como después en la distancia, en medio de tiempos revueltos.

A Juan Manuel López-Gómez, por su transmisión del entusiasmo por esta profesión. Gracias por haberme contagiado esas ganas de amar lo que hacemos, y de seguir amándolo hasta el final. Y gracias por haberme insistido en la conclusión de este proyecto y por volcar tu sabiduría en él.

A Manuel Praga, por su confianza en el criterio de Juan Manuel para apoyar nuestros proyectos. Por su inversión y apoyo en la investigación en nuestra profesión.

A Almudena Vega, por su enorme generosidad y cariño. Tus palabras de aliento y tu visión del vaso siempre medio lleno son realmente inspiradoras. Gracias por mantenerme en la perseverancia. A Soraya, a Santiago y a todo el resto de mis compañeros de fatigas durante la residencia. De todos he aprendido.

A Amir, por haber sido un tutor más y seguir siéndolo en el resto de la Nefrología. Nunca podré agradecerte lo suficiente tu ayuda desinteresada y tu empeño por creer en mí. Y a Serena, por haber aportado su granito de arena en este proyecto. Siempre tienes un granito de arena que aportar, y estás dispuesta a hacerlo. Así se construyen montañas.

A Maripaz, Carmen, Marisa, Estíbaliz, Nerea y Marta. Por creer siempre en mí.

A mis padres y hermanos, por ser la red de apoyo sobre la que puedo saltar todo lo alto que quiera.

A Gabriel. Por su infinita paciencia, por su apoyo incondicional. Gracias por haber estado a mi lado en cada paso, por haber aprendido de magnesio y enfermedad renal para ayudarme, por haberme aportado tus ideas. Gracias por haberme animado en cada bache. Gracias por ser hogar.

ÍNDICE DETALLADO

ÍNDICE.....	v
AGRADECIMIENTOS.....	vi
ÍNDICE DETALLADO	ix
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMEN	xv
SUMMARY	xvii
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. FUNCIONES DEL MAGNESIO.....	2
1.2. HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO.....	4
1.2.1. ABSORCIÓN INTESTINAL DE MAGNESIO.	5
1.2.2. MANEJO RENAL DEL MAGNESIO.....	6
1.3. NIVELES DE MAGNESIO.....	11
1.4. INGESTA DE MAGNESIO.....	13
1.5. MANEJO DEL MAGNESIO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC).	17
1.6. EFECTOS DE DIFERENTES FÁRMACOS EN LOS NIVELES DE MAGNESIO:	18
1.7. HIPOMAGNESEMIA.....	23
1.7.1. CAUSAS DE HIPOMAGNESEMIA.....	24
1.7.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LA HIPOMAGNESEMIA.....	30
1.8. HIPERMAGNESEMIA.....	36
1.8.1. CAUSAS DE HIPERMAGNESEMIA.....	37
1.8.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LA HIPERMAGNESEMIA.....	40
1.9. MAGNESIO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	42
CAPÍTULO 2 PLANTEAMIENTO	46
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	47
2.2. HIPÓTESIS.....	48
2.3. OBJETIVOS.....	49
2.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	49

2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	49
CAPÍTULO 3 MATERIAL Y MÉTODOS	51
3.1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	52
3.2. METODOLOGÍA TÉCNICA.....	53
3.3. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	55
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	57
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	58
4.2. NIVELES DE MAGNESIO.....	61
4.3. GRUPOS DE MAGNESIO.....	64
4.4. EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	66
4.5. ASOCIACIÓN DE EVENTOS Y NIVELES DE MAGNESIO.....	68
4.5.1. EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	68
4.5.2. MORTALIDAD GLOBAL.....	73
4.5.3. RESULTADOS TRAS PROPENSITY SCORE MATCHING.....	78
4.5.4. INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA.....	82
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN.....	85
5.1. NIVELES DE MAGNESIO.....	86
5.2. RELACIÓN DEL MAGNESIO CON EL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO.....	88
5.3. EFECTOS DE LA HIPOMAGNESEMIA.....	89
5.4. EFECTOS DE LA HIPERMAGNESEMIA.....	92
5.5. MAGNESIO Y EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD.....	93
5.6. SUPLEMENTOS DE MAGNESIO.....	96
5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	97
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES	99
REFERENCIAS.....	102

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales funciones del magnesio en el organismo humano	3
Tabla 2. Distribución del magnesio en el humano adulto.....	4
Tabla 3. Factores que influyen en la reabsorción renal de magnesio.....	10
Tabla 4. Ingesta diaria recomendada de magnesio	13
Tabla 5. Contenidos en magnesio de las principales fuentes alimentarias	14
Tabla 6. Ingesta diaria de magnesio reportada en el estudio ANIBES en población española ...	16
Tabla 7. Fármacos y homeostasis del magnesio	22
Tabla 8. Principales causas de hipomagnesemia	28
Tabla 9. Trastornos hereditarios asociados a hipomagnesemia	29
Tabla 10. Principales causas de hipermagnesemia.....	39
Tabla 11. Características clínicas basales	58
Tabla 12. Características analíticas basales.....	59
Tabla 13. Medicación concomitante en visita basal	60
Tabla 14. Correlación entre niveles de magnesio y variables clínicas	61
Tabla 15. Asociación de niveles de magnesio con medicación concomitante.....	63
Tabla 16. Grupos de magnesio.....	64
Tabla 17. Características basales de los grupos de magnesio.....	65
Tabla 18. Eventos a lo largo del seguimiento.....	66
Tabla 19. Tipos de evento cardiovascular en pacientes con hipermagnesemia y magnesio normal	69
Tabla 20. Tipos de evento cardiovascular en pacientes con hipomagnesemia y magnesio normal	70
Tabla 21. Análisis univariante de Cox de variables asociadas a eventos cardiovasculares	71
Tabla 22. Análisis multivariante de Cox para eventos cardiovasculares.....	72
Tabla 23. Causas de mortalidad en los pacientes con hipermagnesemia, hipomagnesemia y magnesio normal.....	74
Tabla 24. Análisis univariante de Cox de variables asociadas a mortalidad global.....	76
Tabla 25. Análisis multivariante de Cox de supervivencia a mortalidad.....	77
Tabla 26. Características comparativas de los dos grupos seleccionados con un Propensity Score Matching	78
Tabla 27. Análisis multivariante de Cox de las variables asociadas a eventos cardiovasculares tras un propensity score matching.....	81
Tabla 28. Análisis multivariante de Cox de las variables asociadas a mortalidad global tras un propensity score matching.....	81
Tabla 29. Inicio de TRS según niveles de magnesio.	82
Tabla 30. Variables asociadas con inicio de TRS según el modelo de Cox	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Absorción del magnesio en la porción gruesa del asa ascendente de Henle	7
Figura 2. Absorción de magnesio en el túbulo contorneado distal	9
Figura 3. Etiologías de la enfermedad renal crónica.....	59
Figura 4. Regresión entre niveles de magnesio y FGe.	62
Figura 5. Causas de mortalidad a lo largo del seguimiento.	67
Figura 6. Eventos cardiovasculares a lo largo del seguimiento (%).	67
Figura 7. Eventos cardiovasculares en pacientes con hipermagnesemia	68
Figura 8. Eventos cardiovasculares en pacientes con hipomagnesemia	70
Figura 9. Mortalidad global en pacientes con hipermagnesemia.....	73
Figura 10. Mortalidad en pacientes con magnesio normal, hipomagnesemia e hipermagnesemia.....	75
Figura 11. Eventos cardiovasculares en pacientes con hipermagnesemia tras un propensity score matching.	79
Figura 12. Mortalidad global en pacientes con hipermagnesemia tras un propensity score matching.....	80

ABREVIATURAS

- ADN *Ácido desoxirribonucleico*
- AH *Asa de Henle*
- Alb/Cr *Cociente albúmina/creatinina*
- ARIC *Estudio Atherosclerosis Risk in Communities*
- ARN *Ácido ribonucleico*
- ATP *Adenosín trifosfato*
- AVP *Arginina vasopresina*
- Ca *Calcio*
- CAC *Cociente albúmina/creatinina*
- CaSR *Canal sensible al calcio*
- CPP *Calciproteína*
- Cl⁻ *Cloro*
- CKD-EPI *Fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
- Cr *Creatinina*
- c-v *Cardiovascular*
- DM *Diabetes mellitus*
- EAST *Síndrome epilepsia – ataxia - sordera neurosensorial – tubulopatía*
- EEUU *Estados Unidos*
- ECV *Enfermedad cerebrovascular*
- EFG *Factor de crecimiento epidérmico*
- ERC *Enfermedad Renal Crónica*
- EVP *Enfermedad vascular periférica*
- FA *Fibrilación auricular*
- FDA *Administración de Drogas y Alimentos de EEUU*
- FGe *Filtrado glomerular estimado*

- FGF23 *Factor de crecimiento fibroblástico 23 (siglas en inglés)*
- FNB *Junta de Alimentos y Nutrición (siglas en inglés)*
- GIMc *Grosor de íntima-media carotídeo*
- HDL-c *High density lipoprotein – cholesterol (siglas en inglés)*
- HipoMg *Hipomagnesemia*
- HTA *Hipertensión arterial*
- IAM *Infarto Agudo de Miocardio*
- IBPs *Inhibidores de la bomba de protones*
- ICC *Insuficiencia cardiaca congestiva*
- IDR *Ingestas dietéticas de referencia*
- K⁺ *Potasio*
- LDL-c *Low density lipoprotein – cholesterol (siglas en inglés)*
- Mg *Magnesio*
- M-TOR *Mammalian Target of Rapamycin*
- NHANES *Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (siglas en inglés)*
- Na⁺ *Sodio*
- P *Fósforo*
- PTH *Hormona paratiroidea*
- PTHi *Hormona paratiroidea intacta*
- ROMK *Renal Outer Medullary Potassium Channel*
- SeSAME *Síndrome convulsiones - sordera neurosensorial – ataxia - discapacidad intelectual - desequilibrio electrolítico*
- SNC *Sistema Nervioso Central*
- TRPM *Receptor transitorio potencial de melastatina*
- TCD *Túbulo contorneado distal*
- TRS *Terapia Renal Sustitutiva*

RESUMEN

TÍTULO:

Influencia de la magnesemia en el pronóstico cardiovascular y la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica.

INTRODUCCIÓN:

La hipomagnesemia se ha asociado con eventos cardiovasculares y la hipermagnesemia con mortalidad por cualquier causa en la población general. Sin embargo, en la enfermedad renal crónica (ERC) la evidencia no es tan sólida. El objetivo de nuestro estudio fue investigar la relación entre los niveles de magnesio y la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la mortalidad global y la progresión a la enfermedad renal en etapa terminal en una población con ERC.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional de una cohorte de 746 pacientes con ERC seguidos en la consulta externa de nefrología. Las características basales y el perfil analítico se recogieron en la primera visita, y los pacientes se estratificaron según sus niveles basales de magnesio en tres categorías: hipomagnesemia: $<1,7$ mg/dl, magnesio normal: $1,7-2,2$ mg/dl e hipermagnesemia: $>2,2$ mg/dl. Se analizó la aparición de eventos cardiovasculares, inicio de la terapia renal sustitutiva (TRS) y mortalidad cardiovascular o general y su relación con los niveles de magnesio, tras un periodo de seguimiento medio de 42,6 meses.

RESULTADOS:

Se analizaron 746 pacientes, con una edad media de 70 ± 13 años, el 62,9% eran varones, el 45,2% tenía ERC en grado 3 y el 35,9% en grado 4 al inicio del seguimiento. Los niveles medios de magnesio basales fueron $2,09 \pm 0,33$ mg/dl, y hubo una estrecha correlación entre los niveles de magnesio y la creatinina sérica, el filtrado glomerular estimado, el

fósforo y los valores de PTHi. El calcitriol se asoció con niveles más altos de magnesio, mientras que los suplementos de calcio y los inhibidores de la bomba de protones se asociaron con niveles más bajos de magnesio. Después de un seguimiento medio de $42,6 \pm 19,6$ meses, 341 (45,7%) pacientes alcanzaron un evento (evento cardiovascular, inicio de TSR o muerte). La hipermagnesemia se asoció con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (Log Rank 4,828, $p=0,028$) y de mortalidad global (Log Rank 14,673, $p < 0,001$). En el análisis multivariante, la hipermagnesemia mantuvo su poder predictivo tanto de eventos cardiovasculares (HR = 1,34, IC 1,02-1,77, $p = 0,037$) como de mortalidad global (HR = 1,524, IC = 1,002-2,319, $p = 0,049$). Tras realizar un propensity score matching para los niveles de magnesio según edad, FGe, albuminuria y antecedentes de enfermedad cardiovascular, comparamos dos grupos de 287 pacientes. La hipermagnesemia seguía asociándose con más eventos cardiovasculares (Log Rank 7,088, $p=0,008$) y con mayor mortalidad global (Log Rank 4,264, $p=0,039$). En el modelo de Cox ajustado para calcio, Fósforo y PTHi, mantenía el poder predictor de mortalidad (HR=1,812, IC: 1,156-2,839, $p=0,010$) y rozaba la significación en los eventos cardiovasculares (HR 1,343, IC: 0,991-1,820, $p=0,057$). La hipermagnesemia no aumentó el riesgo de inicio de tratamiento renal sustitutivo.

CONCLUSIONES:

Los valores de magnesio aumentan a medida que avanza la ERC. Los pacientes con hipermagnesemia tienen un mayor riesgo de mortalidad global y eventos cardiovasculares. Por lo tanto, con la evidencia disponible hasta la fecha, los suplementos de magnesio deben usarse con precaución en estos pacientes.

SUMMARY

TITLE:

Impact of serum magnesium levels on kidney and cardiovascular prognosis and mortality in CKD patients.

INTRODUCTION:

Hypomagnesemia has been associated with cardiovascular events and hypermagnesemia with overall mortality in the general population. However, in chronic kidney disease the evidence is not as robust. The objective of our study was to investigate the relationship between magnesium levels and cardiovascular morbidity and mortality, all-cause mortality and the progression to end-stage kidney disease in a CKD population.

METHODS:

Observational study of a cohort of 746 patients with CKD followed in a Nephrology outpatient unit. Baseline characteristics and analytical profile were collected at first visit, and patients were stratified according to their baseline magnesium levels into three categories: hypomagnesemia: <1.7 mg/dl, normal magnesium: 1.7-2.2 mg/dl and hypermagnesemia: >2.2 mg/dl. After a mean follow-up period of 42.6 months, the following events were recorded: cardiovascular events, initiation of renal replacement therapy (RRT) and overall mortality of any cause or cardiovascular cause, and the relationship between magnesium levels and these outcomes was investigated.

RESULTS:

746 patients were analyzed, with a mean age of 70 ± 13 years, 62.9% were males, 45.2% had CKD stage 3 and 35.9% stage 4 at the start of follow-up. Mean baseline magnesium

levels were 2.09 ± 0.33 mg/dl, and there was a close correlation between magnesium levels and serum creatinine, estimated glomerular filtration rate, phosphorus and iPTH values. Calcitriol was associated with higher magnesium levels while calcium supplements and proton pump inhibitors were associated with lower magnesium levels. After a mean follow-up of 42.6 ± 19.6 months, 341 (45.7%) patients reached an event (Cardiovascular event, RRT initiation or death). Patients with hypermagnesemia had a higher risk of cardiovascular events (Log Rank 4,828, $p=0,028$) and all-cause mortality (Log Rank 14,673, $p < 0,001$). In the multivariate analysis, hypermagnesemia maintained its predictive power of cardiovascular events (HR=1.34, CI 1.02-1.77, $p=0.037$) and all-cause mortality (HR=1.524, IC=1.002-2.319, $p=0.049$). After performing a propensity score matching for magnesium levels with age, cardiovascular history, eFG and albuminuria, we compared two groups of 287 patients. Again, more cardiovascular events (Log Rank 7,088, $p=0,008$) and all-cause mortality (Log Rank 4,264, $p=0,039$) in the hypermagnesemia group was found. In the Cox model adjusted for Calcium, Phosphorus and iPTH, hypermagnesemia maintained its independent predictive power for mortality (HR=1,812, IC: 1,156-2,839, $p=0,010$) and almost significant for cardiovascular events (HR 1,343, IC: 0,991-1,820, $p=0,057$). No association was found between magnesium levels and initiation of RRT.

CONCLUSIONS:

Magnesium values increase as CKD advances. Patients with hypermagnesemia have a higher risk of all-cause mortality and cardiovascular events. Thus, with the available evidence to date, magnesium supplementation should be used with caution in these patients.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. FUNCIONES DEL MAGNESIO.

El magnesio (Mg) es un elemento muy frecuente en nuestro planeta. Resulta el octavo más frecuente en la corteza terrestre, donde podemos encontrarlo como magnesita (carbonato de magnesio) o como dolomita ($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$), llamado así por ser abundante en las Montañas Dolomitas de Los Alpes¹. También podemos encontrarlo en mares, océanos y ríos, que suponen la principal fuente de magnesio del mundo. La concentración en el agua de mar ronda los 55 mmol/L¹.

En el ser humano, el Mg es el cuarto catión más frecuente en el organismo humano y el segundo en el compartimento intracelular². El lugar donde más Mg encontramos del organismo es en el espacio intracelular, donde actúa como equilibrador de ATP y ácidos nucleicos muy ricos en energía, requiriéndose su presencia para la síntesis de ADN y ARN, y para la producción de energía aeróbica y anaeróbica, indirectamente como parte del complejo magnesio-ATP, o directamente como un activador enzimático¹. El magnesio funciona como cofactor de más de 300 sistemas enzimáticos, por lo que resulta imprescindible para la regulación de reacciones bioquímicas como la síntesis de proteínas, para la transmisión muscular y nerviosa, para la conducción neuromuscular, para la transducción de señales, para el control de glucosa en sangre y para la regulación de la presión arterial.

El magnesio influye en la actividad de las enzimas de diferentes formas³:

- Uniéndose al ATP en enzimas dependiente de ATP.
- Uniéndose al sitio activo de la enzima. Ej.: enolasa, piruvato quinasa, pirofosfatasa.
- Causando un cambio conformacional durante el proceso catalítico. Ej.: $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$.
- Promoviendo la agregación de complejos multienzimáticos. Ej.: Aldehído deshidrogenasa.
- Mezcla de los mecanismos anteriores. Ej.: F1-ATPasa.

Por tanto, este ion forma parte de la regulación de funciones mitocondriales, procesos inflamatorios y de defensa inmunitaria, así como de los procesos de alergia, crecimiento y estrés, y del control de la actividad neuronal, la excitabilidad cardiaca, la transmisión neuromuscular, el tono vasomotor y la presión arterial⁴. En la tabla 1 se pueden ver esquematizadas las funciones del Mg en el organismo.

Tabla 1. Principales funciones del magnesio en el organismo humano

Activación enzimática:	
Ejemplos de enzimas dependientes de magnesio: Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa, hexoquinasa, creatina quinasa, proteína quinasa y ciclasas.	
Funciones de membrana:	
- Control de flujo de electrolitos a través de la membrana, transporte activo de calcio y potasio, regulación de la adhesión y migración celular.	- Control del flujo de calcio en la membrana celular: regulación de la contracción muscular, liberación de neurotransmisores, inicio del potencial de acción en el nodo, conducción del impulso neuromuscular.
Producción energética:	
Producción de ATP a partir del complejo primario Mg-ATP.	
Función estructural:	
Forma parte del hueso mineralizado, mitocondrias, proteínas, polirribosomas, ácidos nucleicos.	
Función nutricional:	
Activación metabólica de vitamina D, vitaminas B y Glutacion.	

1.2. HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO.

La homeostasis del Mg, dependiente de la absorción intestinal y de la excreción renal, necesita ser estrechamente regulada. La cantidad total de magnesio de nuestro organismo son unos 25 gr (en un adulto medio), de los cuales un 50-60% está contenido en los huesos y gran parte del resto en los tejidos blandos. Menos del 1% del total se encuentra en la sangre, donde su regulación deberá ser estrecha⁵. En el adulto sano, el magnesio sérico total oscila entre 0,70 y 1,10 mmol/L. Aproximadamente el 20% está unido a proteínas, el 65% está ionizado y el resto está formando complejos con varios aniones como fosfato y citrato⁶. De la porción unida a proteínas, hasta el 70% es albúmina y el resto son globulinas⁷. Empleamos la determinación de magnesio en sangre como dato referencia para el estado de magnesio en el organismo, a pesar de que, visto lo previo, no siempre existe buena correlación entre ambos⁸. En la tabla 2 puede observarse la distribución de magnesio en el humano adulto.

Tabla 2. Distribución del magnesio en el humano adulto⁹.

Tejido	Peso (kg)	Concentración (mmol/kg)	Contenido (mmol)	% del Mg corporal total
Suero	3,0	0,85	2,6	0,3
Eritrocitos	2,0	2,50	5,0	0,5
Tejidos blandos	22,7	8,50	193,0	19,3
Músculo	30,0	9,00	270,0	27,0
Hueso	12,3	43,2	530,1	52,9
Total	70,0	64,05	1000,7	100

1.2.1. ABSORCIÓN INTESTINAL DE MAGNESIO.

La ingesta diaria de magnesio ronda los 350 mg/día. Aproximadamente un tercio se absorbe en el intestino delgado, para el que se han identificado dos sistemas de transporte: una vía transcelular activa y una paracelular pasiva. La vía paracelular, que es impulsada por el gradiente electroquímico, es responsable de la absorción masiva de magnesio y tiene lugar principalmente en el intestino delgado, mientras que el ajuste fino ocurre en el ciego y el colon a través del transporte transcelular. Esta vía transcelular precisa de canales permeables de magnesio en la membrana apical e intercambiadores de Na^+ - Mg^{2+} en la vertiente basolateral, para los que los transportadores mejor caracterizados son los canales catiónicos del receptor transitorio potencial de melastatina (TRPM) 6 y 7⁹. Además de ello, existe una secreción de aproximadamente 40 mg (1.7 mmol) en las secreciones intestinales.

La absorción fraccional del magnesio es capaz de adaptarse a la ingesta del mismo, disminuyendo según aumenta la cantidad total disponible en el intestino, y pudiendo variar entre un 11% y un 65%¹⁰. En el adulto sano, no hay ganancia o pérdida neta de magnesio del hueso. Los cambios en la ingesta se equilibran con los cambios en la reabsorción urinaria de magnesio, principalmente en el asa de Henle y el túbulo distal¹¹. Sin embargo, hasta la fecha, no se conoce una hormona que específicamente regule los niveles de magnesio¹². Los estudios sugieren un papel de la Hormona paratiroidea (PTH) y de la vitamina D y su metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D en la regulación de la absorción de magnesio, pero de forma controvertida. Otros factores pueden disminuir la absorción de magnesio, como: fitatos en la dieta (aunque las cantidades habituales en la dieta no suelen afectar a los niveles de magnesio), oxalato, fosfato, proteínas, potasio y zinc⁹.

1.2.2. MANEJO RENAL DEL MAGNESIO.

Aproximadamente el 80 por ciento del magnesio plasmático pasa al filtrado glomerular en la barrera de filtración. Un 15-25% de este magnesio filtrado será reabsorbido de forma pasiva en el túbulo contorneado proximal, un 60-70% en el asa de Henle y un 5-10% en el túbulo distal, lo que difiere enormemente de la forma de reabsorción del resto de iones que suelen reabsorberse mayoritariamente en el túbulo proximal^{13,14}.

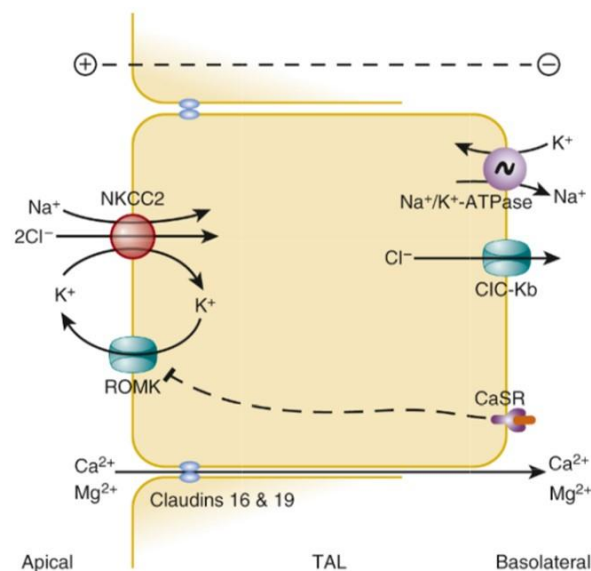
Asa de Henle: principalmente en la porción gruesa del asa ascendente, y mayoritariamente de una forma pasiva, por difusión paracelular gracias a un gradiente eléctrico, favorecido por dos procesos:

- El mecanismo principal está compuesto por varios pasos^{13,15}. En primer lugar, reabsorción de sodio, potasio y cloro (Cl^-) a través del cotransportador $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{2Cl}^-$ de forma electroneutral. En segundo lugar, la actividad de la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$ en la vertiente basolateral, que intercambia Na^+ y K^+ consiguiendo gradiente para el Na^+ y aumentando la concentración de K^+ intracelular. Este excedente de K^+ sale de la célula a la luz tubular a través del canal ROMK (Renal Outer Medullary Potassium Channel). De forma neta, se consigue un gradiente eléctrico positivo en la luz tubular, que permitirá la reabsorción de cationes de forma pasiva paracelular. La activación del canal sensible al calcio (CaSR) inhibe a la ROMK y por tanto inhibe todo este transporte de solutos, para impedir la mayor reabsorción de calcio, pero secundariamente se inhibe la reabsorción de magnesio¹⁶.

- Por su parte, el efecto de la reabsorción de NaCl genera una mayor dilución de la orina, lo que favorece un gradiente de concentración transepitelial que, al final del asa gruesa de Henle, puede favorecer el reflujo de NaCl hacia la luz tubular. Sin embargo, existe la hipótesis de que existe una vía paracelular al final de esta zona ascendente gruesa que es selectiva para el sodio, sin cloro, lo que podría contribuir a generar un gradiente eléctrico positivo que podría ser aprovechado por el Mg para su reabsorción¹⁶.

Estos mecanismos de transporte pueden observarse en la figura 1¹⁷. Como puede verse, la absorción paracelular es permitida gracias a la existencia de unos poros catiónicos divalentes, formados por dos proteínas: claudina-16 (o paracelina-1)¹⁸ y claudina-19¹⁹. Estas dos proteínas están directamente relacionadas con la absorción de magnesio^{20,21}. La paracelina-1 fue descubierta en la codificación de la mutación responsable de la hipercalciuria hipomagnesémica hereditaria²². Mutaciones en claudina-16 y 19 pueden derivar en estas hipomagnesemias familiares con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Existen sin embargo mutaciones en otro tipo de claudinas, como la 10b que causan un síndrome pierde sal con retención renal de magnesio, por lo que esta claudina parece ser un canal sólo de sodio, que impide la reabsorción de magnesio^{23,24}.

Figura 1. Absorción del magnesio en la porción gruesa del asa ascendente de Henle¹⁶.

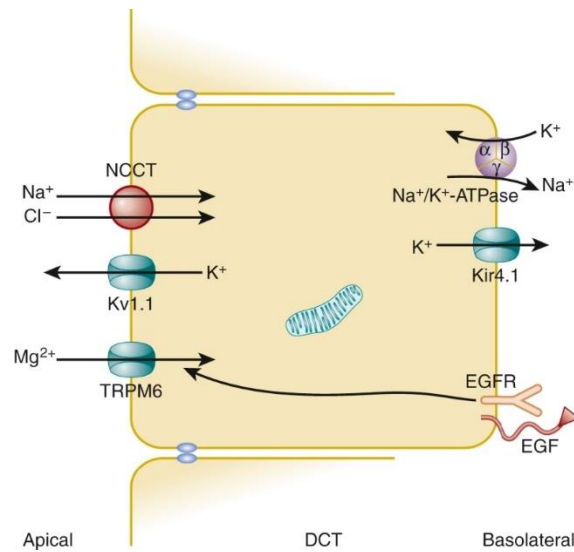


Túbulo contorneado distal: De forma parecida, en este segmento existe un transportador de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en la vertiente apical y una misma bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en la basolateral que favorece el gradiente de concentración de Na^+ . De igual forma aumenta la concentración de potasio en el interior que, en este caso, sale a la luz tubular por el canal de potasio dependiente de voltaje apical Kv1.1 . Esto nuevamente favorece el gradiente eléctrico positivo que facilita la entrada de magnesio que, en este segmento, se realiza hacia el interior de la célula tubular por los canales catiónicos TRPM6 y TRPM7 .

Este canal se favorece por el receptor del EGF (factor de crecimiento epidérmico)^{25,26}. Estos mecanismos de transporte se ilustran en la figura 2.

La salida de magnesio por la vertiente basolateral no está bien documentada. Existe una proteína de membrana que se ha relacionado posiblemente con esta salida, aunque su funcionamiento y el gradiente o fuerza que le hace funcionar se desconocen bien. Sí se ha visto que aumenta su concentración en situaciones de deficiencia de magnesio y se han observado mutaciones cuando se documenta pérdida renal de magnesio, por lo que se ha interpretado que puede tratarse de un canal de magnesio o de sodio sensible al magnesio^{27,28}.

Las mutaciones en Kv1.1, causan hipomagnesemia autosómica dominante, presumiblemente al alterar el potencial de membrana apical²⁹. Por su parte, mutaciones de pro-EGF causan hipomagnesemia renal aislada, al igual que el tratamiento con inhibidores de EGF como cetuximab³⁰. Existen también mutaciones de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa, concretamente de su subunidad gamma, codificada en el gen FXD2 que generan hipomagnesemia aislada o con malformaciones renales. Se desconoce su forma de funcionamiento exacta^{31,32}. Y, por último, varias mutaciones o variantes genéticas se han asociado con las concentraciones de magnesio en sangre, sin conocerse bien la relación de las proteínas codificadas con el transporte de magnesio: variantes en MUC1, DCDC5, ATP2B1, PRMT7, ARL15^{33,34} y mutación en Kir4.1 (síndrome de SeSAME o EAST)^{35,36}.

Figura 2. Absorción de magnesio en el túbulo contorneado distal¹⁶.Regulación de la excreción renal de magnesio:

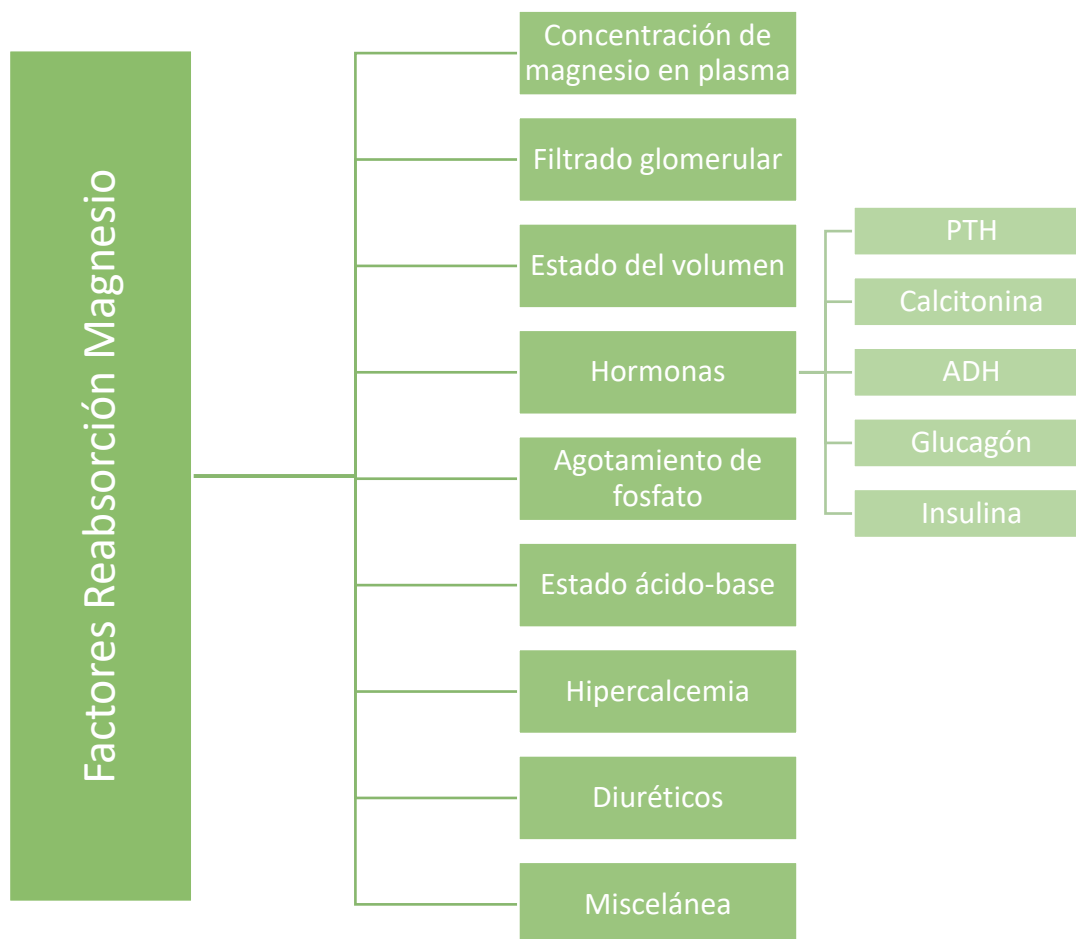
La excreción fraccional del magnesio es capaz de adaptarse a sus niveles plasmáticos, siendo estrechamente determinada por rangos variables de filtración (de hasta el 80% del magnesio plasmático) y reabsorción (de hasta el 95% filtrado)³⁷. Los factores que controlan el transporte de magnesio actúan a través de cambios en el voltaje y de la permeabilidad de la vía paracelular, como algunas de las mutaciones que se han descrito previamente, o como los diuréticos del asa que bloquean el transportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ del asa de Henle y los diuréticos tiazídicos el del Na⁺-Cl⁻ del túbulo distal. Por otra parte, la concentración de calcio en plasma también influye en el transporte renal de magnesio: la hipercalcemia activa del canal sensible al calcio (CaSR) en el asa de Henle, el cual inhibe a la ROMK dificultando la reabsorción de calcio y magnesio.

No se conoce una hormona que de forma estrecha o exclusiva regule la excreción de magnesio. Sin embargo, múltiples hormonas influyen en el transporte de magnesio

en el asa de Henle ascendente: PTH, calcitonina, glucagón, arginina vasopresina (AVP) y los agonistas beta-adrenérgicos, todos los cuales están acoplados a adenilato ciclasa en la extremidad ascendente gruesa. Se piensa que contribuyen a un aumento del voltaje electro positivo de la luz tubular y al aumento de la permeabilidad paracelular³⁸.

Otros factores que inhiben la reabsorción de magnesio en el asa de Henle son la acidosis metabólica, la hipocalcemia y el agotamiento de fosfato. El resumen de los factores que influyen en la reabsorción renal de magnesio puede verse en la tabla 3.

Tabla 3. Factores que influyen en la reabsorción renal de magnesio⁹.



1.3. NIVELES DE MAGNESIO.

Los niveles de magnesio pueden ser expresados en diferentes unidades: mg/dl, mEq/l o mmol/L. La relación entre estas unidades es la siguiente:

- mmol/L = [mg/dL x 10] ÷ mol peso

- mEq/L = mmol/L x valencia

El peso molecular del magnesio es 24.3 y la valencia es +2, por lo que 1 mEq/L de magnesio equivale a 0.50 mmol/L y a 1.2 mg / dL.

En la población general, el estudio con el mayor número de pacientes realizados tuvo lugar en la década de 1970, en el que se incluyeron 15820 pacientes y se detectó un nivel medio de magnesio sérico de 2 mg/dl con un 95% de los valores situados entre 1,8 y 2,2 mg/dl³⁹. Por lo tanto, éste es el rango de normalidad aceptado hoy en día, con variaciones de laboratorio y en muchos estudios a 1,7-2,1 mg/dl. Estos valores corresponderían a 1.4-1.7 mEq/L y a 0.70-0.85 mmol/L.

El magnesio intracelular está estimado en torno a 8-10 mmol/ (10-20 mEq/L). La mayor parte del magnesio celular se une al ATP y otros nucleótidos intracelulares y complejos enzimáticos, lo que deja una concentración citosólica libre en torno a 0.6-0.8 mmol/L (1.2-1.6 mEq/L)⁴⁰. Se desconoce de forma exacta la forma de transporte del magnesio entre el espacio intra y extracelular, aunque se sospecha un gradiente electroquímico favorable que permite un transporte sin consumo de energía acompañado de alguna forma de salida dependiente de energía que explique la menor concentración de magnesio intracelular⁴¹. Por todo ello, la medición de magnesio sérico no refleja exactamente los niveles intracelulares.

A ello deben añadirse las reservas de magnesio en el hueso. Aproximadamente un tercio del magnesio en el hueso está en forma libre fácilmente intercambiable, y actúa como reserva para mantener las concentraciones extracelulares de magnesio⁴².

Existen distintas formas de medir los niveles de magnesio en nuestro organismo. La más sencilla y utilizada es la medición de magnesio en plasma o suero, habiéndose ambas relacionado con la ingesta de magnesio. Otras formas de medida también relacionadas con la ingesta de magnesio son la concentración en eritrocitos y la concentración urinaria⁴³. También puede medirse la fracción ionizada de magnesio extracelular, que se ha postulado como más específica de los niveles totales de magnesio, pero se ha encontrado mucha variabilidad entre las distintas formas de medida⁴⁴. Otros potenciales biomarcadores son la medición en saliva, hueso, plaquetas, leucocitos; pero no han sido correctamente testados de momento⁴⁴.

1.4. INGESTA DE MAGNESIO.

Las recomendaciones de ingesta de magnesio y otros nutrientes se proporcionan en las ingestas dietéticas de referencia (IDR) desarrolladas por la Junta de Alimentos y Nutrición (FNB por las siglas en inglés) en el Instituto de Medicina de las Academias Nacionales⁴⁵. La ingesta diaria recomendada de magnesio puede observarse en la tabla 4.

Tabla 4. Ingesta diaria recomendada de magnesio⁴⁶.

<i>Edad</i>	Hombres	Mujeres	Embarazo	Lactancia
<i>Nacimiento a 6 meses</i>	30 mg *	30 mg *		
<i>7-12 meses</i>	75 mg *	75 mg *		
<i>1-3 años</i>	80 mg	80 mg		
<i>4-8 años</i>	130 mg	130 mg		
<i>9-13 años</i>	240 mg	240 mg		
<i>14-18 años</i>	410 mg	360 mg	400 mg	360 mg
<i>19-30 años</i>	400 mg	310 mg	350 mg	310 mg
<i>31-50 años</i>	420 mg	320 mg	360 mg	320 mg
<i>> 51 años</i>	420 mg	320 mg		

Las principales **fuentes de magnesio** son:

- Alimentos: el magnesio se encuentra en múltiples alimentos tanto vegetales como animales y en bebidas. Las principales fuentes son las verduras de hoja verde, las legumbres, las nueces, las semillas y los productos integrales⁴⁶. Algunos alimentos están especialmente enriquecidos en magnesio, como algunos cereales de desayuno, y otros pierden su contenido en el mismo, como granos refinados⁴⁶. Los contenidos en magnesio de los principales alimentos están recogidos en la tabla 5.

Tabla 5. Contenidos en magnesio de las principales fuentes alimentarias⁴⁷.

<i>Alimento</i>	Mg por ración	% IDR
<i>Almendras 1 onza*</i>	80	20
<i>Espinacas ½ taza</i>	78	20
<i>Anacardos 1 onza*</i>	74	19
<i>Cacahuetes ¼ de taza</i>	63	16
<i>Cereal (trigo rallado) 2 galletas</i>	61	15
<i>Leche de soja 1 taza</i>	61	15
<i>Frijoles negros ½ taza</i>	60	15
<i>Pan integral 2 rebanadas</i>	46	12
<i>Aguacate 1 taza</i>	44	11
<i>Patata 3.5 onzas*</i>	43	11
<i>Arroz integral ½ taza</i>	42	11
<i>Yogurt natural 8 onzas*</i>	42	11
<i>Cereales de desayuno con suplemento</i>	40	10
<i>Plátano 1 pieza</i>	32	8
<i>Salmón 3 onzas*</i>	26	7
<i>Leche, 1 taza</i>	24-27	6-7
<i>Fletán 3 onzas*</i>	24	6 6
<i>Uvas pasas ½ taza</i>	23	6 6
<i>Pechuga de pollo 3 onzas*</i>	22	6 6
<i>Carne de vacuno molida 3 onzas</i>	20	5 5
<i>Brócoli ½ taza</i>	12	3
<i>Arroz blanco ½ taza</i>	10	3
<i>Manzana 1 pieza</i>	9 9	2
<i>Zanahoria 1 pieza</i>	7 7	2

*1 Onza=28.35 gr. **Mg = miligramos; IDR= ingesta diaria recomendada.

Además de ello, el agua también es fuente de magnesio. En la propia agua del grifo puede existir distinta cantidad de magnesio, y en las aguas embotelladas dependerá de la mineralización. La variabilidad es enorme, desde 1 mg/l a > 120 mg/l⁴⁸.

- Suplementos dietéticos: existen distintos tipos de suplementos de magnesio, pudiéndose encontrar en forma de óxido, citrato o cloruro de magnesio entre otras⁴⁹. La absorción del magnesio que contienen puede variar, siendo mejor absorbido el magnesio de los productos más solubles en agua y el que se encuentra en las formas de aspartato, citrato, lactato y cloruro, en vez de en las de óxido y sulfato⁵⁰. Los suplementos de zinc con elevada cantidad de este elemento, también pueden interferir en la absorción de magnesio⁵¹.

- Fármacos: existen fármacos que típicamente contienen magnesio, como algunos laxantes o antiácidos⁵². Más adelante abordaremos de forma más precisa la influencia de los distintos fármacos en los niveles de magnesio.

En España, la ingesta de magnesio se ha evaluado en varias ocasiones. En 2017 se publicaron los resultados del estudio ANIBES⁵³ en consumo de magnesio y otros elementos del metabolismo Calcio-Fósforo (Ca-P). En él se informó una ingesta media de magnesio en nuestra población de 222 ± 2 mg/día (73-782 mg/día), con una distribución por edades y sexo detallada en la tabla 6.

Tabla 6. Ingesta diaria de magnesio reportada en el estudio ANIBES en población española⁵⁴.

		N	Magnesio
Total	Total	2009	222 ± 2
	Hombres	1013	233 ± 2
	Mujeres	996	210 ± 2
Niños (9-12 años)	Total	213	224 ± 4
	Hombres	126	224 ± 5
	Mujeres	74	214 ± 7
Adolescentes (13-17 años)	Total	211	216 ± 4
	Hombres	137	224 ± 5
	Mujeres	74	200 ± 7
Adultos (18-64 años)	Total	1655	223 ± 2
	Hombres	798	236 ± 3
	Mujeres	857	211 ± 2
Mayores (65-75 años)	Total	206	226 ± 6
	Hombres	99	246 ± 11
	Mujeres	107	207 ± 6

Como puede observarse, esta ingesta de magnesio está por debajo de las cantidades diarias recomendadas. Concretamente, un 79% de las personas informaron una ingesta de magnesio por debajo del 80% de lo recomendado. Los cereales y derivados fueron la principal fuente de magnesio, seguidos por los lácteos⁵⁴. Varios estudios en Estados Unidos (EEUU) también han demostrado una ingesta diaria de magnesio menor que la recomendada, como el análisis de datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 2005–2006⁵⁴.

1.5. MANEJO DEL MAGNESIO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC).

En enfermedad renal crónica (ERC) existe una disminución de la fracción de excreción del magnesio. Conforme avanza la insuficiencia renal, la excreción urinaria de magnesio puede ser insuficiente para mantener el balance con la absorción intestinal del mismo, volviéndose entonces la ingesta de magnesio un determinante fundamental del magnesio sérico⁵⁵. En estadios precoces, hasta aclaramientos de creatinina > 30 ml/min, la caída del filtrado glomerular normalmente es compensada por el aumento de la fracción de filtración, consiguiendo niveles de magnesio dentro del rango de normalidad. En estadios más avanzados, los mecanismos compensadores fallan, y los pacientes con aclaramientos de creatinina < 10 ml/min presentan con mayor probabilidad hipermagnesemia¹¹. Todo ello se ve influido además por la toma de fármacos con contenido en magnesio, como algunos quelantes del fósforo; de fármacos que potencian la eliminación de magnesio, como los diuréticos; y de las concentraciones de magnesio en el baño de diálisis en el caso de los pacientes en terapia renal sustitutiva.

1.6. EFECTOS DE DIFERENTES FÁRMACOS EN LOS NIVELES DE MAGNESIO:

Numerosos fármacos pueden alterar el balance de magnesio en nuestro organismo. Algunos de ellos pueden competir con el magnesio en la absorción intestinal y en la excreción renal, existiendo un riesgo potencial de interacción con el estado del magnesio. En consecuencia, la acción de un medicamento puede verse afectada negativamente por el magnesio (por ejemplo, el magnesio puede interferir con la absorción gastrointestinal de las tetraciclinas), o la función del magnesio puede verse alterada por un fármaco (por ejemplo, los diuréticos generan pérdidas renales de magnesio)⁵⁶. En la tabla 7 se resumen los principales grupos de fármacos y los mecanismos de acción por los que pueden alterar la homeostasis del magnesio, generando, en su gran mayoría, hipomagnesemia.

a. Diuréticos.

El tratamiento con diuréticos del asa o tiazidas puede ser responsable de un balance negativo de magnesio. Esto puede llevar a una hipomagnesemia evidente en la analítica de sangre, pero también a una depleción intracelular de magnesio que no llega a demostrarse con la caída de los niveles séricos⁵⁷. La importancia de esta caída intracelular se ha propuesto como posible responsable de mayor riesgo de arritmias, aunque no se ha demostrado claramente⁵⁸. Los mecanismos por los cuales los diuréticos pueden influir en la reabsorción de magnesio son diversos:

i. Diuréticos del asa.

Los diuréticos de asa actúan bloqueando de forma competitiva el lugar de unión de cloro en el cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ del asa ascendente de Henle⁵⁹. Debido a ello, se bloquea también la reabsorción de sodio y potasio, y secundariamente la salida de potasio a la luz tubular, que era la que generaba el gradiente eléctrico positivo para la reabsorción de magnesio. Por tanto, los diuréticos de asa provocan pérdida renal de magnesio. El transporte neto de magnesio se inhibe en un mayor grado que el sodio con los diuréticos de asa

debido a la característica de catión divalente del magnesio, que por tanto se ve más afectado que el sodio por el cambio de voltaje mencionado⁶⁰.

ii. Diuréticos tiazídicos.

Las tiazidas bloquean el cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ del túbulo contorneado distal. Este bloqueo de la entrada de sodio en las células del túbulo distal puede verse acompañada de una mayor entrada de magnesio, es decir, mayor reabsorción de magnesio, en el uso puntual de un diurético tiazídico. Sin embargo, en el uso crónico de tiazidas habitual en la clínica, observamos una disminución de la reabsorción de magnesio debido al balance negativo que se crea de potasio y calcio. La hipopotasemia y la hipocalcemia pueden inducir un cambio de voltaje en la membrana de la célula tubular que podría ser el responsable de la inhibición de la reabsorción de magnesio en la nefrona distal⁶¹.

iii. Diuréticos ahorradores de potasio.

Los diuréticos ahorradores de potasio inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical, lo que aumenta las cargas positivas en la luz tubular, contribuyendo así al gradiente positivo a favor de la mayor reabsorción de magnesio^{62,63}.

b. Inhibidores de la bomba de protones (IBPs).

El tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones también se ha asociado a la presencia de hipomagnesemia. Omeprazol es el que más veces se ha relacionado con este efecto, aunque muy probablemente sea porque es el más usado, ya que el resto de fármacos del grupo también se han asociado a hipomagnesemia⁶⁴. En la misma revisión sistemática se observó que la mediana del tiempo a la que se detectaba hipomagnesemia era de 5.5 años desde el inicio del fármaco. La retirada del IBP iba seguida de una recuperación de los niveles séricos de magnesio. Otros muchos estudios han informado de esta relación entre IBPs e hipomagnesemia^{65,66}, incluyendo un aumento del riesgo de hospitalización por hipomagnesemia⁶⁷. La asociación de hipomagnesemia con el uso de IBPs parece ser

mayor en pacientes bajo tratamiento diurético⁶⁸. En muchos de los estudios mencionados, la asociación se mantenía sólo en los pacientes bajo tratamiento diurético. En ocasiones, el déficit de otro electrolito es el que pone en alerta de la posible hipomagnesemia. Se ha informado de la posibilidad de enmascaramiento de una hipocalcemia en pacientes con tiazidas, lo que puede retrasar el diagnóstico de una hipomagnesemia si ésta no es testada habitualmente⁶⁹. Por otro lado, se han identificado polimorfismos comunes de un solo nucleótido en el gen TRPM6 que se consideran responsables del riesgo de hipomagnesemia en pacientes tratados con IBP⁷⁰. Por todo ello, en 2011, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (EEUU) (FDA) publicó un anuncio de seguridad, que incluye la hipomagnesemia como un efecto secundario a largo plazo del IBP basado en la evidencia acumulada.

El mecanismo de acción propuesto es la pérdida de la absorción activa de magnesio a través del receptor transitorio potencial de melastatina-6 y -7 (TRPM6 / 7) debido a una inhibición directa del canal por los IBPs⁷¹. A pesar de la mayor incidencia en pacientes tratados con diuréticos, no se ha demostrado una mayor pérdida renal de magnesio en estos pacientes, por lo que no parece ser la causa⁷². Sí que se ha demostrado en algunos casos un hipoparatiroidismo hipomagnesémico que hace que a la hipomagnesemia le acompañe una hipocalcemia⁷³.

c. Platinos (Quimioterápicos):

El cisplatino y algunos similares como carboplatino, aunque en menos frecuencia, se han asociado a déficit de magnesio⁷⁴. Puede generar hipomagnesemia de forma aguda o crónica. Se asocia con la dosis acumulada y puede persistir después de la retirada del fármaco⁷⁵.

d. Antibióticos:

Los aminoglucósidos son otra causa reconocida de hipomagnesemia. Incluso la dosis estándar de gentamicina está asociada con ésta⁷⁶. Otros antimicrobianos

también se han asociado con hipomagnesemia, como anfotericina B⁷⁷ o pentamidina⁷⁸.

e. Inhibidores de la calcineurina:

También se han asociado con déficit de magnesio, tanto ciclosporina como tacrólimus. En el postrasplante renal existe tendencia a la hipomagnesemia, que, aunque asociado también a otras causas, se correlaciona con los niveles de estos fármacos⁷⁹. El tratamiento a corto plazo parece relacionarse con un shift intracelular de magnesio, pero el tratamiento a largo plazo sí está asociado con pérdidas de magnesio. En éste parece estar relacionado la propia calcineuria⁸⁰. Otros inmunosupresores como los inhibidores de la m-TOR también se asocian a hipomagnesemia.

f. Otros: Otros fármacos asociados con hipomagnesemia son la teofilina en dosis supraterapéuticas⁸¹, digoxina, bisfosfonatos.

Tabla 7. Fármacos y homeostasis del magnesio.

Fármacos	Ejemplos	Mecanismo/Efecto
<i>Antidiabéticos</i>	Insulina, miméticos	Interferencia con intercambiador $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ SLC41A1 → aumento de la pérdida renal de Mg.
<i>Antimicrobianos</i>	Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad → Disminución de la reabsorción de Mg en TCD y AH. Puede comenzar antes del desarrollo del fracaso renal y persistir después de su resolución.
	Pentamidina	
	Anfotericina B	
	Foscarnet	Quelante de cationes divalentes → disminución del Mg ionizado.
<i>Beta agonistas adrenérgicos</i>	Fenoterol, Salbutamol, Teofilina	Aumento de la excreción renal de magnesio, anomalías metabólicas (intercambio de magnesio en las células)
<i>Bisfosfonatos</i>	Pamidronato	Insuficiencia renal, aumento de la excreción de magnesio
<i>Glucósidos cardiacos</i>	Digoxina	Reducción de la reabsorción renal, mecanismo exacto no conocido.
<i>Quimioterápicos</i>	Cisplatino, carboplatino	- Nefrotoxicidad: acúmulo de cisplatino en la corteza renal con reducción de expresión de TRPM6 → aumento de excreción renal de magnesio. - Disminución de la reabsorción intestinal.
	Inhibidores EGF (Cetuximab)	
<i>Diuréticos</i>	Tiazídicos	Expresión reducida de TRPM6 (distal) con disminución de la reabsorción distal de Mg.
	De asa	Reducción de la reabsorción paracelular de magnesio por cambio en el gradiente eléctrico del asa ascendente gruesa de Henle.
<i>Inmunosupresores</i>	Inhibidores m-TOR	Disminución de la reabsorción paracelular de Mg.
	Inhibidores calcineurina	Reducción de la expresión de TRPM6 en TCD y AH.
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>	Omeprazol, Pantoprazol	Inhibición de la absorción activa de Mg de TRPM6 y TRPM7, inhibición de la absorción pasiva intercelular, aumento de la pérdida renal de magnesio

* Inhib: inhibidores; EGF: factor de crecimiento epidérmico; Mg: magnesio; TCD: túbulo contorneado distal; AH: asa de Henle.

1.7. HIPOMAGNESEMIA.

Hipomagnesemia no es exactamente lo mismo que déficit de magnesio, a pesar de que muchas veces los dos términos se usan de forma indistinta. Puede existir un déficit de magnesio total en el organismo sin que lleguemos a ver hipomagnesemia sérica. Y, de la misma forma, puede haber hipomagnesemia sin que haya un déficit total de magnesio.

En cualquier caso, parece que la hipomagnesemia es un trastorno infradiagnosticado. En un estudio que evaluó analíticas indicadas para búsquedas de alteraciones en cualquier electrolito, se observó que sólo el 10% de los pacientes que tenían hipomagnesemia habían sido testados para este electrolito, el resto fue un hallazgo incidental en la búsqueda de alteraciones de magnesio en las solicitudes hechas para cualquier otro electrolito⁸².

La prevalencia de la hipomagnesemia varía según la población estudiada. Entre pacientes hospitalizados, se ha informado una prevalencia entre el 7 y el 11%^{83,84}, pero ésta aumenta en pacientes en críticos, hasta entre un 20 y un 65%^{85,86}. Además, la prevalencia de la hipomagnesemia, aumenta en la población con otros déficits de electrolitos: 40% en pacientes con hipopotasemia, 30% en pacientes con hipofosfatemia, 23% en pacientes con hiponatremia y 22-32% en pacientes con hipocalcemia^{87,88}.

1.7.1. CAUSAS DE HIPOMAGNESEMIA.

El resumen de las causas de hipomagnesemia puede observarse en la tabla 8. En ocasiones puede existir una única causa, pero muchas veces puede ser una combinación de varias.

a. Tracto gastrointestinal.

i. Falta de aporte.

La hipomagnesemia debida únicamente a una baja ingesta en personas sanas es muy infrecuente. Podría observarse hipomagnesemia en aquellos pacientes que precisan fluidoterapia y, partiendo de un nivel en el límite bajo de magnesio, reciben fluidoterapia sin magnesio¹⁵.

ii. Pérdidas gastrointestinales.

Tanto las pérdidas gastrointestinales altas como bajas pueden producir hipomagnesemia. Estas circunstancias son más frecuentes en enfermos en unidades de cuidados críticos⁸⁹.

Es frecuente encontrar hipomagnesemia en enfermedades que cursa con diarrea crónica o esteatorrea, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la celiaquía, la enfermedad de Whipple o el síndrome del intestino corto¹⁵. En estos casos, la malabsorción de magnesio se debe a la formación de moléculas de magnesio lipofílicas insolubles, por lo que una dieta baja en grasas puede disminuir las pérdidas de magnesio por heces. De hecho, el grado de déficit de magnesio se correlaciona con la gravedad de la diarrea, el contenido de grasa en las heces y concentración fecal de magnesio⁹.

Existe una forma hereditaria de malabsorción de magnesio debida a una mutación en el gen TRPM 6, que lleva a un canal de transporte intestinal

defectuoso, lo que disminuye la absorción de magnesio y de calcio⁹⁰. Este trastorno puede estar presente ya desde las 4-5 semanas de edad con convulsiones generalizadas, tetania y anasarca (por la pérdida de proteínas por enteropatía). Puede presentarse también en edad adulta. En los bebés afectados se ha observado una disminución de la fracción de absorción de magnesio de hasta un 35%⁹¹. El manejo consiste en un aumento de los aportes de magnesio, calcio y proteínas.

b. Causas renales.

- Pérdidas renales:

Como sucede con otros iones, en situaciones de fluidoterapia mantenida, puede haber una disminución importante de la reabsorción de sodio, lo que conlleva una disminución de la reabsorción de los elementos asociados a él, como el magnesio. Además de ello, el uso de diuréticos como se ha descrito antes, contribuye a disminuir la absorción de magnesio mediante distintos mecanismos.

- Enfermedad renal:

La enfermedad renal afecta de varias formas al manejo renal de magnesio. Aunque en general suele haber tendencia a la hipermagnesemia, en alguna ocasión puede existir una mayor pérdida renal de magnesio y por tanto hipomagnesemia. Esto puede suceder en ERC de etiología túbulo-intersticial, en la que se encuentra hipomagnesemia e hipocalcemia con PTH elevada que no consigue corregir los déficits, aunque es un hallazgo muy infrecuente⁹². También podría observarse en la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda o en el postrasplante reciente, por un mecanismo similar al de la hipopotasemia⁹². Por último, puede observarse con técnicas de hemodiálisis o diálisis peritoneal con fluidos de diálisis bajos en magnesio⁹³, aunque de nuevo este hallazgo en pacientes con enfermedad renal terminal es poco frecuente.

Por otra parte, existe varios trastornos o tubulopatías hereditarias que asocian hipomagnesemia. Sus principales características están resumidas en la tabla 9. Uno de los ejemplos más característicos es el síndrome de Bartter. Existen distintos subtipos de síndrome de Bartter, el tipo 3 es el clásico y se debe a la mutación en el gen *CLCNKB*, que codifica el canal de cloro *CLC-Kb* en el asa ascendente de Henle y en el túbulo distal. Se caracteriza por hipopotasemia e hipomagnesemia, con un hipoaldosteronismo secundario. La hipomagnesemia en este trastorno se manifiesta hasta en el 50% de los casos. El otro ejemplo característico es el síndrome de Gitelman, debido a la mutación del gen que codifica el cotransportador de NaCl en el túbulo contorneado distal. Este síndrome se manifiesta en la infancia o la adolescencia, y se asocia con hipomagnesemia e hipocalciuria. Otros trastornos aún más raros son la hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria, la hipomagnesemia familiar (gracias al cual se descubrió la proteína paracelina-1) y la hipomagnesemia aislada autosómica dominante¹⁸.

c. Fármacos.

Existen múltiples fármacos que causan hipomagnesemia. En la tabla 7 del apartado previo están resumidos los principales grupos y los mecanismos por los que pueden provocarla. No se debe olvidar en este grupo los diuréticos de asa y tiazídicos en uso crónico, y los IBPs.

d. Causas endocrinas.

Los niveles de calcio y magnesio están ambos relacionados con los de PTH. La absorción de magnesio y calcio parece estar interrelacionada, con deficiencias concomitantes de ambos iones bien descritas. La hipomagnesemia perjudica la liberación de PTH inducida por hipercalcemia, la cual se corrige minutos después de la infusión de magnesio. La rapidez de corrección de las concentraciones de PTH sugiere que el mecanismo de acción del magnesio es la liberación mejorada de PTH.

A su vez, la liberación de PTH mejora la reabsorción de magnesio en el riñón, la absorción en el intestino y la liberación del hueso¹.

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo se ha asociado en varias ocasiones a hipomagnesemia, y, a pesar de que la monitorización del magnesio después de esta intervención no es práctica habitual, en ocasiones la hipomagnesemia generada puede ser grave⁹⁴. Esta reacción podría estar en relación con la disminución en los niveles de calcio más que con la disminución en la PTH, aunque esto no está demostrado. El conjunto de síntomas se completaría con la hipofosfatemia en los que conocemos como síndrome del hueso hambriento. Se propone tratamiento sustitutivo con vitamina D y magnesio para conseguir la normalización de los niveles de calcio⁹⁵.

Por su parte, la diabetes mellitus (DM), tanto tipo 1 como tipo 2, es una de las principales causas de hipomagnesemia en todo el mundo. Entre el 25-39% de los pacientes diabéticos tienen déficit de magnesio⁹⁶. En estos pacientes se ha observado un círculo vicioso en el que la hipomagnesemia causa resistencia a la insulina (por la regulación enzimática intracelular en las células beta pancreáticas) y la resistencia a la insulina reduce las concentraciones séricas de magnesio (por la influencia de la insulina en el potencial de acción del canal renal de magnesio)⁹⁷. Por tanto, no sólo la diabetes podría ser causa de hipomagnesemia, sino que esta última puede contribuir al inicio y la progresión de la DM y sus complicaciones macrovasculares y microvasculares⁹⁸.

e. Alcoholismo.

La hipomagnesemia es un hallazgo universal entre los pacientes alcohólicos. Las causas son múltiples, incluyendo desnutrición, abuso de drogas, alcalosis respiratoria y problemas gastrointestinales, además de la influencia directa del consumo excesivo de alcohol⁹⁹ y probable disfunción tubular de reabsorción de magnesio¹⁰⁰. Se han detectado niveles bajos de magnesio sérico, ionizado e intracelular, balance negativo

de magnesio y una mayor retención de magnesio después de la administración parenteral¹⁰¹.

Tabla 8. Principales causas de hipomagnesemia⁹.

Redistribución de magnesio
Nutrición para realimentación, terapia con insulina. Síndrome de hueso hambriento Corrección de acidosis Exceso de catecolaminas
Causas gastrointestinales
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la ingesta: Fluidoterapia sin magnesio Dieta deficiente en magnesio, como las recomendadas para las litiasis (baja en oxalatos, con fosfato de celulosa) • Disminución de la absorción: Síndrome de malabsorción Diarrea crónica Resección intestinal Hipomagnesemia primaria infantil
Causas renales
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdidas renales: Disminución en la reabsorción de magnesio Fluidoterapia Diuréticos • Enfermedad renal: Nefropatía post-obstructiva Trasplante renal Diálisis Necrosis tubular en fase poliúrica Trastornos hereditarios: Síndromes de Bartter y Gitelman, otros.
Causas endocrinas
<ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia Hiperparatiroidismo primario Hipercalcemia tumoral • Hipertiroidismo • Hiperaldosteronismo
Diabetes Mellitus
Alcoholismo
Fármacos
Ver con más detalle en la tabla 7.

Tabla 9. Trastornos hereditarios asociados a hipomagnesemia⁹.

Trastorno	Bartter (clásico, tipo 3)	Gitelman	HipoMg familiar	HipoMg con HipoCa secundaria	Bartter prenatal (tipo 2)	HipoMg aislada dominante
Edad de inicio	Lactante	Variable	Niño	Lactante	Neonato	Niño
Mg sérico	N ó ↓	↓	↓	↓↓	N ó ↓	↓
Ca sérico	N	N	N	↓	N	N
K sérico	↓↓	↓↓	N	N	↓↓	N
Mg urinario	N ó ↓	↑	↑↑	↑	N	↑
Ca urinario	Variable	↓	↑↑	N	↑↑	↓
Nefrocalcinosis	Rara	No	Sí	No	Sí	No
Litiasis	No	No	Sí	No	Desconocido	No
Herencia	AR	AR	AR	AR	AR	AD
Gen	CLCNKB	SLC12A3	CLON16	TRPM6	KCNJ1	FXYD2
Proteína	Canal de cloro CLC-Kb	Co-transportador Na-Cl del TCD	Paracelina-1 intercelular	Canal TRPM6	Canal de K ROMK	Subunidad γ de la Na-K ATP-asa

*HipoMg: hipomagnesemia; hipoCa: hipocalcemia; Mg: magnesio; Ca: calcio; K: potasio; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante; Na: sodio; Cl: cloro; TCD: túbulo contorneado distal.

1.7.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LA HIPOMAGNESEMIA.

En una gran cantidad de pacientes, la hipomagnesemia puede ser asintomática. En muchas ocasiones, además, los síntomas posibles pueden estar enmascarados por el trastorno o la enfermedad de base. Habitualmente los signos y síntomas moderados o graves aparecen por debajo de los 0.5 mEq/l de magnesio, aunque, en cualquier caso, dependen de la velocidad de instauración del defecto y del déficit total de magnesio en el organismo. La asociación de hipomagnesemia con enfermedad cardiovascular es la que tiene más interés para el objeto de esta tesis, se expone por ello en primer lugar dentro de las categorías de las manifestaciones clínicas y analíticas.

a. **Enfermedad cardiovascular:**

- Arritmias:

El déficit de magnesio puede alterar la conducción cardíaca, la contractilidad miocárdica y el tono vascular. No se conoce de forma exacta el mecanismo de producción de arritmias en pacientes con hipomagnesemia, teniendo en cuenta que existen otras alteraciones electrolíticas asociadas en muchos de los casos. Se debe recordar que el magnesio es un cofactor esencial de la bomba Na-K ATP-asa que controla los movimientos de dichos iones a través de la membrana celular. Ensanchamiento del QRS y ondas T picudas son alteraciones del electrocardiograma que pueden observarse en disminuciones moderadas de magnesio, mientras que en déficit severo de magnesio pueden verse prolongación del intervalo PR, ensanchamiento progresivo del QRS y disminución de las ondas T¹⁰². En la Cohorte de Framingham se observó que las arritmias más frecuentes, como la fibrilación auricular (FA) o extrasístoles ventriculares, se relacionan con la presencia de hipomagnesemia^{103,104}. Otras arritmias que pueden asociarse a déficit de magnesio son torsades de pointes, que se tratan con infusión de magnesio¹⁰⁵.

La depleción de magnesio aumenta la susceptibilidad a los efectos arritmogénicos de algunos fármacos como el isoproterenol o la digoxina. Incluso en dosis terapéuticas de digoxina, la hipomagnesemia podría contribuir a efectos tóxicos de este fármaco¹⁰⁶. Se piensa que el efecto de la digoxina también está relacionado con el bloqueo de la bomba Na-K ATP-asa, lo que podría explicar el efecto potenciador. A ello hay que añadir la mayor frecuencia de hipomagnesemia en los pacientes bajo tratamiento con digitálicos. Por todo ello, es recomendable la monitorización del magnesio en los pacientes tratados con digoxina¹⁰⁷.

En los periodos posoperativos cardiacos también se ha observado una mayor incidencia de hipomagnesemia. Y en estos pacientes con hipomagnesemia se ha visto un mayor riesgo de arritmias del periodo postoperativo cardiaco¹⁰⁸.

- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Los niveles de magnesio tienen un impacto importante en el funcionamiento del sistema cardiovascular demostrado en población general¹⁰⁹. En los últimos 20 años, gran cantidad de estudios observacionales han investigado esta relación, 19 de ellos reunidos en un metaanálisis publicado por Xinhua Qu et al. que mostraba una relación inversa entre los niveles séricos de magnesio y la aparición de eventos cardiovasculares en población general¹¹⁰. Además de ello, un estudio de la cohorte *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), que incluye más de 14000 participantes, ha encontrado una asociación independiente entre la hipomagnesemia y la aparición de fallo cardiaco, con un HR de 1.7¹¹¹, y un estudio español realizado en más de 7000 adultos ha relacionado también de forma inversa la magnesemia con la mortalidad cardiovascular, por cáncer y global¹¹².

b. Alteraciones electrolíticas:

- Hipopotasemia. La homeostasis del magnesio y el potasio están íntimamente relacionadas¹¹³. Además de síndromes en los que típicamente encontramos ambas alteraciones, una hipomagnesemia de cualquier causa puede asociar hipopotasemia. El mecanismo exacto por el que la hipomagnesemia provoca hipopotasemia no es bien conocido, pero se asume que está relacionado con la necesidad de magnesio para el correcto funcionamiento de los transportadores de potasio (Na-K ATP-asa, cotransportador Na/K/2Cl)¹¹⁴. Esto explica por qué la hipopotasemia no se consigue corregir hasta que no se corrige la hipomagnesemia.

- Hipocalcemia: la homeostasis del magnesio y del calcio también están muy relacionadas, encontrándose hipocalcemia hasta en un tercio de los pacientes con hipomagnesemia, incluso con disminuciones moderadas de las cifras de magnesio¹¹⁵. Como se ha discutido anteriormente, uno de los principales mecanismos de generación de hipocalcemia es el déficit en la secreción de PTH que se desarrolla en la hipomagnesemia. A éste se le asocia una resistencia periférica al uso de la PTH con un aumento de su metabolismo y un aumento periférico de osteocalcina, con una recuperación rápida de los niveles tras la suplementación de magnesio¹¹⁶. De la misma forma, se ha observado una menor hidroxilación final de la vitamina D y un aumento de su eliminación con resistencia a su uso periférico¹¹⁷. Por todo ello, de la misma forma que en la hipopotasemia, la hipocalcemia no se consigue corregir hasta que no se ha suplementado el déficit de magnesio.

c. Manifestaciones neuromusculares y de sistema nervioso central (SNC).

La hiperexcitabilidad neuromuscular es a menudo la primera manifestación clínica en pacientes con hipomagnesemia¹¹⁸. Los signos de Chvostek y Trousseau pueden ser positivos, acompañados de espasmos y

calambres. Todo ello puede ser debido a un menor umbral de excitabilidad para la estimulación nerviosa¹¹⁹. Una disminución de magnesio extracelular permite una mayor entrada de calcio en los nervios presinápticos y libera una mayor cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica¹²⁰. Por ello, la hiperexcitabilidad puede estar presente en los pacientes con hipomagnesemia aislada, pero es más prominente en pacientes que asocian hipocalcemia, en los que puede encontrarse tetania.

El efecto del déficit de magnesio en el sistema nervioso central es aún más complicado y menos comprendido. Parece causar una sobrecarga de calcio intracelular y alteraciones en su distribución subcelular. La hipomagnesemia está asociada con la estimulación de neurotransmisores excitadores como la serotonina y la acetilcolina, el bloqueo no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato y posiblemente la inhibición de la acción del aminoácido inhibidor del ácido γ -amino butírico¹²¹. Todo ello puede llevar a movimientos coreiformes y atetoides, vértigo, apatía, delirio y nistagmo vertical. El nistagmo vertical es raro, pero puede ser un signo diagnóstico y útil de hipomagnesemia grave. En ausencia de lesiones estructurales en el cerebelo o el dispositivo vestibular, el vértigo vertical solo se asocia con hipomagnesemia grave o deficiencia de tiamina¹²².

El efecto cerebrovascular será comentado en el apartado de efectos cardiovasculares de la hipomagnesemia.

d. **Metabolismo de la glucosa.**

El magnesio forma parte de muchas de las enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa. Entre otros, el magnesio afecta a la secreción de insulina y a la captación de glucosa a los interiores celulares. Por ello, el déficit de magnesio se ha asociado con resistencia a la insulina, y por tanto mayor probabilidad de alteraciones de la glucosa, como DM¹¹⁹.

e. Alteraciones óseas.

La hipomagnesemia se ha asociado a osteoporosis. Se observa menor cantidad de magnesio en el hueso trabecular y déficit sérico en los pacientes con osteoporosis, así como un aumento de la densidad mineral ósea tras la suplementación de magnesio¹²³. El mecanismo exacto por el que puede darse esta asociación no se conoce bien, aunque muy probablemente sea multifactorial, incluyendo la menor hidroxilación final de la vitamina D, ya comentada previamente.

f. Litiasis renales.

El magnesio parece actuar como un inhibidor de la formación de cristales, observándose una menor excreción renal de magnesio y una mayor frecuencia de hipomagnesemia en pacientes con litiasis renales^{124,125}.

g. Asma.

La hipomagnesemia también se ha asociado al asma, encontrándose niveles de magnesio de hasta un 20% menos en pacientes con asma que en población general. El bajo consumo diario de magnesio se ha asociado de forma independiente con la función pulmonar¹²⁶ y con una mayor prevalencia de asma¹²⁷. Por ello, se presupone una implicación del déficit de magnesio en el desarrollo del asma.

El magnesio se establece como tratamiento de los ataques de asma resistentes¹²⁸ y se ha observado cómo aumenta el efecto beneficioso del salbutamol, parece que relacionado con el bloqueo de los canales dependientes de calcio, lo que favorece la relajación del músculo liso pulmonar¹²⁹. Además, el magnesio tiene un efecto inmunomodulador reduciendo mediadores proinflamatorios y favoreciendo la bronco y vasodilatación¹³⁰. Por todo ello,

varios metaanálisis y revisiones sistemáticas establecen el magnesio inhalado o intravenoso como parte del tratamiento del asma agudo^{131,132}.

h. **Preeclamsia.**

Es bien conocido que en la profilaxis de la preeclamsia se utiliza el tratamiento con sulfato de magnesio desde hace décadas. En 2002, se publicaron los resultados del "ensayo de sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia" (MAGPIE)¹³³. Diez mil pacientes con preeclampsia fueron aleatorizados para recibir terapia con Mg o placebo. El grupo de terapia con magnesio mostró una cantidad significativamente menor de casos de eclampsia en comparación con el grupo de placebo, la muerte materna fue menor entre las mujeres que recibieron terapia con magnesio y el magnesio no pareció dar efectos secundarios dañinos ni a la madre ni al feto. Los mecanismos celulares aún no se comprenden por completo.

i. **Otros.**

El síndrome de fatiga crónica, caracterizado por síntomas similares a los de la gripe durante meses o años, así como alteraciones del estado de ánimo, se ha relacionado con un bajo nivel de magnesio. Sin embargo, no todos los estudios han demostrado la evidencia de la hipomagnesemia en este síndrome¹¹⁵.

El rendimiento deportivo podría verse perjudicado por un déficit de magnesio. Incluso la muerte súbita del deportista se ha visto relacionada con déficit de magnesio¹¹⁵.

También se cree que la deficiencia de magnesio contribuye a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a la migraña¹¹⁵.

1.8. HIPERMAGNESEMIA.

Hipermagnesemia, de nuevo, no implica siempre el mismo exceso de magnesio, pues se debe recordar una vez más que el magnesio es un ion eminentemente intracelular.

Los niveles de definición de hipermagnesemia no están claros. Existen numerosos estudios, que iremos enumerando en siguientes secciones, que han establecido estos límites en puntos distintos.

La prevalencia de la hipermagnesemia varía entre un 5.7% y un 9.3%^{83,134}, pudiendo aumentar a un 10-15% en los pacientes hospitalizados con insuficiencia renal². Las hipermagnesemias más graves se han observado en ingestas extremas de iones, como es el caso de pacientes ahogados en el Mar Muerto.

1.8.1. CAUSAS DE HIPERMAGNESEMIA.

El resumen de las causas de hipermagnesemia puede observarse en la tabla 10. En la mayor parte de los casos está relacionado con mayores entradas de magnesio al organismo o con insuficiencia renal que impide las salidas.

a. **Redistribución:**

Los niveles de magnesio pueden aumentar en pacientes con hemólisis. Los glóbulos rojos contienen tres veces más magnesio en comparación con el plasma, por lo que su ruptura libera magnesio al plasma. Sin embargo, la hipermagnesemia sintomática ocurre solo en el caso de hemólisis agresiva.

El síndrome de lisis tumoral, la rhabdomiólisis y la acidosis (por ejemplo, en diabetes descompensada con cetoacidosis) también pueden inducir hipermagnesemia por un mecanismo de intercambio intra-extracelular¹³⁵.

b. **Aumento de la ingesta:**

- Fármacos: incluso sin presencia de insuficiencia renal, puede observarse hipermagnesemia en pacientes que toman laxantes, antiácidos, enemas rectales o quelantes con magnesio en su composición¹³⁶. En ocasiones la cantidad total ingerida puede no ser excesiva, pero las alteraciones gastrointestinales pueden aumentar su absorción¹³⁷. Los pacientes en tratamiento con opioides o con enfermedades inflamatorias intestinales son de especial riesgo¹³⁸. Se han publicado casos de hipermagnesemia muy grave, con presentación en coma, tras uso de quelantes¹¹⁵, y de hipermagnesemia fatal tras uso de enjuagues de sulfato de magnesio¹³⁹. Sin embargo, la monitorización de las cifras de magnesio en pacientes con estos fármacos no está extendida. Por ello, aunque la ingesta de óxido de magnesio por debajo de 1000 mg/día parece ser relativamente segura, se recomienda

una evaluación periódica de magnesio en pacientes geriátricos tratados con óxido de magnesio durante períodos prolongados¹¹⁷.

Además de ello, como se explicó en el apartado de fármacos y magnesio, los diuréticos ahorradores de potasio podrían estar relacionados con acúmulos de magnesio por una mayor reabsorción renal.

- Finalmente, se ha visto hipermagnesemia tras ingesta de agua de mar, especialmente Mar Muerto.

c. Insuficiencia renal:

El magnesio se acumula en situaciones de insuficiencia renal por una disminución de su excreción renal. En el apartado 1.5 se explican los cambios en el manejo de magnesio en la ERC. En definitiva, podrá verse hipermagnesemia tanto en fracaso renal agudo como ERC y en pacientes ya en diálisis^{115,140}.

Existen otras condiciones específicas que podrán llevar a hipermagnesemia, como es la enfermedad rara hipercalcemia hipocalciúrica familiar¹⁴¹. Otras alteraciones relacionadas con hipercalcemia o hipocalciuria también podrían llevar a hipermagnesemia¹⁴².

d. Causas endocrinas:

- Hipotiroidismo.
- Insuficiencia suprarrenal.

e. **Otros**¹¹⁵:

- Litio: además de hipercalcemia, el litio se asocia a hipermagnesemia asociado a una menor excreción.
- Síndrome de leche y alcalinos.

Tabla 10. Principales causas de hipermagnesemia**Redistribución de magnesio**

Acidosis aguda

Aumento de la ingesta

- **Fármacos:**
 - Antiácidos
 - Laxantes, enemas
 - Administración parenteral
 - Irrigación intravesical (hemiacidrin)
- **Otros:** Consumo de agua salada

Insuficiencia renal

- Fracaso renal agudo, enfermedad renal crónica
- Terapia renal sustitutiva
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Causas endocrinas

Hipercalcemia
 Hipotiroidismo
 Insuficiencia suprarrenal

Otros

Tratamiento con litio
 Hipotiroidismo
 Insuficiencia suprarrenal
 Síndrome de leche y alcalinos
 Depresión

1.8.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LA HIPERMAGNESEMIA.

El nivel de magnesio a partir del cual comienzan a observarse signos y síntomas varía ampliamente.

a. **Manifestaciones neuromusculares.**

Los síntomas neuromusculares son los más frecuentes en la hipermagnesemia y la intoxicación por magnesio. Uno de los principales signos de intoxicación por magnesio es la pérdida de los reflejos tendinosos, que puede empezar a observarse por encima de 2 mmol/L. La somnolencia también puede aparecer a partir de 2 mmol/L. Otras manifestaciones que aparecen a niveles mayores (> 5 mmol/L) incluyen debilidad muscular que se traduce en parálisis flácida de músculos voluntarios y/o respiratorios, y respiración deprimida⁷.

El magnesio impide la liberación de acetilcolina presináptica de las uniones simpática y neuromuscular¹⁴³. Estos efectos del magnesio en la unión neuromuscular son antagonizados por el calcio y, por lo tanto, los efectos de la hipermagnesemia se exageran en presencia de hipocalcemia.

b. **Manifestaciones cardiovasculares y mortalidad:**

Elevaciones moderadas de magnesio se asocian con disminución de la presión arterial, y elevaciones mayores en los niveles con hipotensión severa sintomática¹³⁸. Esto se debe a una relajación muscular vascular y antagonismo a los agentes vasopresores¹¹⁹. Este efecto está mediado por prostaciclina y el flujo de calcio, ya que los inhibidores de la ciclooxigenasa y los bloqueantes de los canales de calcio previenen el efecto hipotensor del magnesio¹⁴⁴. Otros factores potenciales que contribuyen a la hipotensión

incluyen efectos sobre el sistema nervioso central, parálisis de músculo esquelético y depresión del barorreceptor carotídeo.

Por otra parte, el magnesio también afecta a la conducción eléctrica cardíaca. Entre las alteraciones electrocardiográficas se incluyen intervalo PR prolongado, ensanchamiento del QRS y prolongación del intervalo QT. A elevaciones graves de magnesio (> 7 mmol/L) puede y llegar al bloqueo auriculoventricular completo^{92,1215}.

Varios estudios observacionales han relacionado la hipermagnesemia con aumento de la mortalidad global en pacientes hospitalizados^{145,146} e ingresados en unidades de críticos^{147,148} y un metaanálisis ha encontrado asociación entre hipermagnesemia y mortalidad cardiovascular en pacientes añosos¹⁴⁹.

c. **Hipocalcemia.**

La hipermagnesemia también puede generar hipocalcemia. Este efecto se ha observado en pacientes que reciben tratamiento con sulfato de magnesio intravenoso para el tratamiento de la preeclamsia¹⁵⁰.

d. **Otros:**

La hipermagnesemia puede causar parálisis del músculo liso que resulta en íleo paralítico. Otras manifestaciones no específicas de la intoxicación por magnesio incluyen náuseas, vómitos y enrojecimiento urinario. La hipermagnesemia también puede interferir con la coagulación de la sangre debido a la interferencia con la adhesividad plaquetaria, el tiempo de generación de trombina y el tiempo de coagulación⁹².

1.9. MAGNESIO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Como se ha expuesto previamente, el magnesio depende de la excreción renal y tiende a acumularse en el contexto de insuficiencia renal.

En ERC también se ha investigado la asociación de hipomagnesemia con enfermedad cardiovascular. En un metaanálisis publicado en 2019 se concluye que existe asociación entre hipomagnesemia y mortalidad cardiovascular y de cualquier causa en pacientes con ERC en diálisis y no en diálisis¹⁵¹ aunque 16 de los 20 estudios incluidos eran de pacientes en diálisis. Existe variedad en los criterios de inclusión y en las cifras de magnesio, y algunas puntualizaciones a remarcar.

- Pacientes en hemodiálisis: Se han publicado varios estudios observacionales que encuentran relación entre mortalidad cardiovascular y niveles más bajos de magnesio. Existen al menos 13 estudios observacionales con pacientes en hemodiálisis, muchos de ellos con n pequeñas y la gran mayoría retrospectivos. La mayoría de ellos encuentran asociación entre hipomagnesemia y mortalidad global. El primero en publicarse fue el de Ishimura et al, en 2007, con 515 pacientes¹⁵², seguidos de otros con n menores y la mayoría retrospectivos^{153,154,155,156}. Algunos mezclan pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal^{157,158}. Los estudios de mayor envergadura son los de Lacson et al.¹⁵⁹ y Sakaguchi et al.¹⁶⁰. Ambos son estudios retrospectivos con seguimiento de un año. En el primero se reconoce una atenuación del riesgo cuando se controla por variables de laboratorio. En el segundo, como en muchos otros, se advierte de una curva en J con los niveles de magnesio. Produjo una segunda publicación del mismo grupo relacionando los efectos del magnesio con los de la hiperfosfatemia de los pacientes en diálisis¹⁶¹. En todos estos estudios se han empleado distintos niveles límite de magnesio, en algunos se considera hipomagnesemia como < 1.3 mg/dl, en otros como < 1.6 mg/dl. Además, no se recoge de forma universal la cantidad de magnesio contenida en los baños de diálisis. A pesar de la relación población de la hipomagnesemia con la mortalidad

cardiovascular, la mayoría de estos estudios no informan de esta relación, sino de la mortalidad global.

Por otro lado, en pacientes también en hemodiálisis, existen estudios que relacionan la hipermagnesemia con inflamación, aterosclerosis e hipotensión intradialítica^{162,163}.

- Pacientes en diálisis peritoneal: además de los mencionados previamente, ha habido varios estudios observacionales sólo con pacientes en diálisis peritoneal que relacionan hipomagnesemia con mortalidad global^{164,165,166}. Los tres son retrospectivos. De nuevo, al ajustar por variables de laboratorio se perdía el nivel de significación.

- Pacientes con ERC no en diálisis: algunos estudios en pacientes con ERC no en diálisis encuentran una asociación con variables intermedias: en 283 pacientes con ERC, los niveles bajos de magnesio se asociaron a la existencia de vasodilatación dependiente de endotelio¹⁶⁷, en otro con 90 pacientes la hipomagnesemia se asoció a peor control lipídico¹⁶⁸, y en un análisis del estudio PREVEND se ha encontrado mayor riesgo de progresión de la ERC con niveles menores de magnesio¹⁶⁹. En un estudio con 1650 pacientes en los que se encontraba asociación con eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal, se alertaba de la posible interferencia de factores confusores¹⁷⁰. Hughes J et al. informaron en su cohorte de la asociación con mortalidad global de los valores extremos de magnesio¹⁷¹. En la cohorte Dallas Heart Study de 306 pacientes con ERC, sólo 36 de ellos con FGe < 60 ml/min/1.73 m², se halló asociación de hipomagnesemia con mortalidad global, aunque no con mortalidad cardiovascular ni eventos cardiovasculares¹⁷². Y, por último, Ortega et al., no encontraron ninguna asociación de los niveles de magnesio con mortalidad cardiovascular ni global en pacientes con ERC avanzada¹⁷³. Por tanto, en pacientes con ERC no en diálisis, la evidencia es aún menor, con datos que intercalan pacientes con distintos niveles de ERC y con diferentes rangos de

magnesio, y con resultados dispares entre unos estudios y otros y comparados con la población general.

CAPÍTULO 2

PLANTEAMIENTO

2.1. JUSTIFICACIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de mortalidad en los pacientes con ERC. Los enfermos renales tienen más eventos vasculares debido a alteraciones específicas inducidas por la enfermedad renal, pero también debido a una mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión, DM o dislipemia. El hallazgo de nuevos factores que pueden influir en el riesgo cardiovascular es de especial interés en esta población.

Como se ha explicado detalladamente en los apartados anteriores, existe evidencia de asociación de hipomagnesemia con eventos cardiovasculares en población general. La evidencia en pacientes con ERC es menor y está muy influenciada por muchas otras cuestiones. La propia ERC aumenta los niveles de magnesio, siendo muy diferentes los puntos de referencia usados por los distintos estudios. Se usan, además, fármacos que pueden influir en los niveles de magnesio y se ha informado la clara influencia de otros factores analíticos en las observaciones sobre el magnesio. Los estudios disponibles no encuentran una asociación de hipomagnesemia con mortalidad cardiovascular, sino en su mayoría, de valores extremos de magnesio (hipomagnesemia e hipermagnesemia) con mortalidad global, proponiéndose en varios de ellos una curva en J. Se observa, sin embargo, una falta de atención a este ion en la práctica clínica habitual mezclada con una tendencia a la recomendación de su suplementación.

Por todo ello, resulta importante terminar de discernir el papel del magnesio en la mortalidad cardiovascular y global en los pacientes con ERC.

2.2. HIPÓTESIS.

La hipótesis principal de la presente tesis es la siguiente:

“Tanto la hipomagnesemia como la hipermagnesemia predicen de forma independiente mortalidad global en una población con ERC grados 3 y 4”.

2.3. OBJETIVOS.

2.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

Investigar la relación de los niveles de magnesio con la mortalidad cardiovascular y global en una población con ERC grados 3 y 4 seguidos en la consulta de Nefrología.

2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Describir el comportamiento de las cifras de magnesio a lo largo de la enfermedad renal.

- Investigar la asociación de las cifras de magnesio con otros parámetros analíticos, fundamentalmente del metabolismo calcio-fósforo, en pacientes con ERC.

- Investigar la asociación de las cifras de magnesio con distintos fármacos en una población con ERC.

- Investigar la relación de los niveles de magnesio con la evolución de la función renal en una población con ERC grados 3 y 4 seguidos en la consulta de Nefrología.

CAPÍTULO 3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 746 pacientes con ERC seguidos en la consulta externa de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (España).

Los pacientes incluidos de forma consecutiva eran aquéllos con visitas a la consulta de Nefrología entre diciembre de 2010 y diciembre de 2012, con seguimiento hasta diciembre de 2016.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad superior a 18 años.
- ERC grados 3-4, definida según las guías KDIGO¹⁷⁴.
- Seguimiento en la consulta externa de nefrología de al menos un año.

Los criterios de exclusión fueron:

- Hospitalización en los cuatro meses previos al inicio del estudio.
- Insuficiencia renal aguda.

3.2. METODOLOGÍA TÉCNICA.

VARIABLES CLÍNICAS: Basalmente, en la primera consulta se recogieron variables demográficas (edad, género), etiología de la ERC, antecedentes de enfermedad cardiovascular [infarto agudo de miocardio (IAM) insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), enfermedad vascular periférica (EVP) y enfermedad cerebrovascular (ECV)].

Se recogieron factores de riesgo cardiovascular clásicos: DM, dislipemia, hipertensión arterial (HTA). La DM fue definida como un nivel confirmado de glucemia en ayunas de 8 horas ≥ 126 mg/dL, una glucemia al azar ≥ 200 mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia, una glucemia ≥ 200 mg/dL dos horas tras una sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos, o una hemoglobina glicada confirmada $\geq 6.5\%$, o el uso de medicación antidiabética¹⁷⁵. La HTA fue definida como valores actuales o previos ≥ 140 mmHg de presión arterial sistólica y/o ≥ 90 mmHg de presión arterial diastólica, o el uso de medicaciones antihipertensivas¹⁷⁶. La dislipemia fue definida como una alteración confirmada en los niveles séricos de LDL-colesterol, HDL-colesterol o triglicéridos, o el uso de medicación hipolipemiente.

Se recogió también información de medicación antihipertensiva y potencialmente relacionada con los niveles de magnesio [diuréticos, IBPs y otros antiácidos, corticoides, digoxina, laxantes, suplementos de calcio, vitamina D o calcimiméticos]. Y, por último, otras condiciones con posible relación con los niveles de magnesio como la fibrilación auricular (FA).

VARIABLES ANALÍTICAS: En la visita basal: filtrado glomerular estimado (FGe) según la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)¹⁷⁷, índice de albúmina/creatinina (Alb/Cr) en orina de primera hora de la mañana, CO₂ total, niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi), 25-hidroxi vitamina D, calcio, fósforo y magnesio. Las variables clínicas y bioquímicas de rutina se analizaron según los métodos estandarizados y autoanalizadores. El método utilizado para la medición del magnesio fue el método colorimétrico (Linear Chemicals, S.L.U., Barcelona,

España). El método utilizado para la creatinina plasmática (Crp) fue un inmunoensayo turbidimétrico a base de látex en un analizador Hitachi (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EE. UU.), y el método inmunonefelométrico se utilizó para medir la excreción urinaria de albúmina. La PTHi se determinó mediante inmunorradiometría (ensayo IRMA Total Intact Scantibodies, 2ª generación) y la 25-hidroxi vitamina D se determinó mediante un inmunoensayo quimioluminiscente (Analizador automático multidisciplinario IDS-iSYS, Pouilly-en Auxois, Francia).

Eventos: El tiempo de seguimiento medio fue de 42 ± 19 meses. Todos los pacientes tenían una evaluación al menos una vez al año durante el tiempo de seguimiento, en el cual se recogieron eventos cardiovasculares. Los eventos cardiovasculares fueron definidos como IAM (diagnosticado por elevación de marcadores de isquemia miocárdica y electrocardiografía, y confirmado con cateterismo cardiaco), ICC (diagnosticada con parámetros clínicos o por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<45\%$), accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (diagnosticado con tomografía computarizada), EVP (estenosis de las arterias principales o de extremidades inferiores confirmada por arteriografía y/o necesidad de amputación) y otras patologías isquémicas (isquemia mesentérica o neuritis isquémica). También se recogió inicio de tratamiento sustitutivo renal (TRS) y mortalidad global de cualquier causa o cardiovascular. Definimos evento compuesto como la aparición de cualquiera de los anteriores (mortalidad global, evento cardiovascular o inicio de TRS).

3.3. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.

Para el análisis estadístico utilizamos IBM SPSS, versión 26.0 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) para Windows 10.

Para el análisis se categorizaron los niveles de magnesio en tres grupos según los rangos de normalidad de nuestro laboratorio y los rangos usados por otros estudios en ERC (ver apartado 1.9): $Mg \leq 1,70$ mg/dl, $Mg 1,71-2,19$ mg/dl, $Mg \geq 2,20$ mg/dl.

Los valores han sido expresados como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) dependiendo de su distribución según el test de Kolmogorov–Smirnov. Se usó el test de chi-cuadrado para comparar las variables cualitativas, y el test t-student o de Mann–Whitney para las cuantitativas.

Para analizar la supervivencia cardiovascular se emplearon las curvas de Kaplan–Meier y los test de log-rank y Breslow. Para evaluar de forma ajustada el riesgo de evento cardiovascular, fue empleado el modelo proporcional de riesgo de Cox, donde se incluyeron las variables que se asociaron a dicho riesgo en el análisis univariante de Cox y las variables de riesgo cardiovascular clásicas. Quedó definida diferencia estadística como valor de P de dos colas menor de 0.05.

Finalmente, se realizó un Propensity Score Matching para minimizar los efectos de las variables de confusión¹⁷⁸. Utilizando un modelo de regresión logística, se calculó una probabilidad prevista (puntuación de propensión) de tener hipermagnesemia para cada paciente. Las variables en el modelo para estimar los puntajes de propensión fueron las siguientes: edad, FGe, CAC y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se emparejó a cada paciente con hipermagnesemia con un control sin hipermagnesemia con la puntuación de propensión más cercana utilizando una diferencia máxima de $\pm 0,05$ ¹⁷⁹. Se lograron dos grupos comparables para el análisis de supervivencia entre los grupos.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.

Se analizaron un total de 746 pacientes con una edad media de 70±13 años, 62,9% de los cuales eran varones. 341 pacientes (45,2%) tenían ERC grado 3 y 405 (54,3) grado 4. Un 41,3% de los pacientes tenían antecedentes cardiovasculares. Las características basales clínicas y analíticas se encuentran resumidas en las tablas 11 y 12. Las diferentes etiologías de la ERC se encuentran recogidas en la figura 3 y la medicación concomitante en la tabla 13.

Tabla 11. Características clínicas basales.

Datos demográficos	
Edad: años (RIQ)	73 (63-80)
Sexo varón (%)	475 (63,7)
Grado ERC (%)	
- Grado III	341 (45,7)
- Grado IV	405 (54,3)
Antecedentes de enfermedad cardiovascular (%)	
- ICC	167 (22,4)
- CI	164 (22)
- EVP	98 (13,1)
- ACV	69 (9,2)
- Cualquiera de los previos	312 (41,8)
- FA	91 (12,2)
Otros factores de riesgo cardiovascular (%)	
DM	230 (30,8)
HTA	587 (78,68)

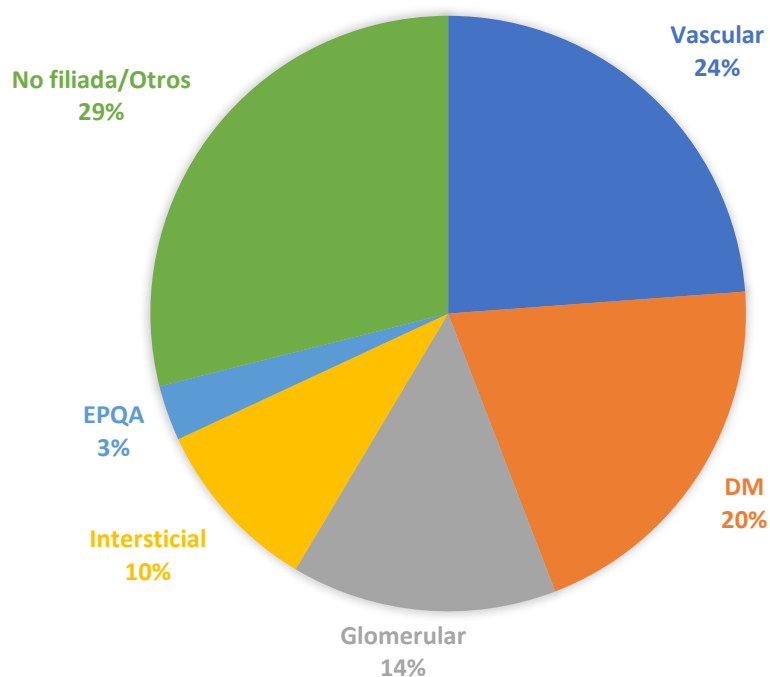
*Datos presentados como mediana (rango intercuartílico) o porcentaje de la variable categórica.

RIQ: rango intercuartílico; ERC: enfermedad renal crónica; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; CI: cardiopatía isquémica; EVP: enfermedad vascular periférica; ACV: accidente cerebrovascular; HTA: hipertensión arterial; FA: fibrilación auricular.

Tabla 12. Características analíticas basales.

Función renal	GRADO III	GRADO IV	p
Cr (mg/dl)	1,56 ± 0,27	2,83 ± 0,79	< 0,001
FGe CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	42 ± 8	21 ± 6	< 0,001
CAC en orina (mg/g)	228 ± 138	721 ± 328	< 0,001
Magnesio y metabolismo calcio-fósforo			
Magnesio (mg/dl)	2,04 ± 0,29	2,17 ± 0,91	< 0,001
Calcio (mg/dl)	9,7 ± 4,6	9,7 ± 4,6	0,246
Fósforo (mg/dl)	3,2 ± 0,6	3,8 ± 0,75	< 0,001
25-hidroxi vitamina D (ng/ml)	21,4 ± 13,4	16,6 ± 12,2	0,001
PTHi (pg/ml)	95 ± 64	248 ± 188	< 0,001

*Datos presentados como media ± desviación típica. Test usado: T de Student.
CAC: cociente albúmina/creatinina; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Figura 3. Etiologías de la ERC.

DM: diabetes mellitus; EPQA: enfermedad poliquística del adulto.

Tabla 13. Medicación concomitante en visita basal.

Medicación concomitante (%)	
- Diuréticos	420 (56,3)
- Diurético del asa	292 (39,1)
- Diurético tiazídico	138 (18,5)
- IBP	334 (44,8)
- Otros antiácidos	14 (1,9)
- Corticoides	12 (1,6)
- Digoxina	14 (1,9)
- Laxantes	5 (0,8)
- Calcitriol	138 (18,5)
- Vitamina D nativa	43 (5,8)
- Calcio	44 (5,9)
- Quelantes del fósforo	150 (20,2)
- Análogos PTH	3 (0,4)

*Datos presentados como número total (porcentaje del total de pacientes).
 PTH: hormona paratiroidea; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

4.2. NIVELES DE MAGNESIO.

La media de niveles de magnesio fue de $2,09 \pm 0,33$ mg/dl y la mediana 2,1 (1,9-2,3). Se estudió la asociación de los niveles de magnesio con las características basales de los pacientes.

a. Edad y variables analíticas.

De todas las variables analíticas estudiadas (tabla 14), la función renal medida como creatinina plasmática y filtrado glomerular estimado, las cifras de fósforo y PTHi tuvieron una correlación significativa con las cifras de magnesio. El resto de variables analíticas y la edad no se correlacionaron de forma significativa con los niveles de magnesio.

Tabla 14. Correlación entre niveles de magnesio y variables clínicas.

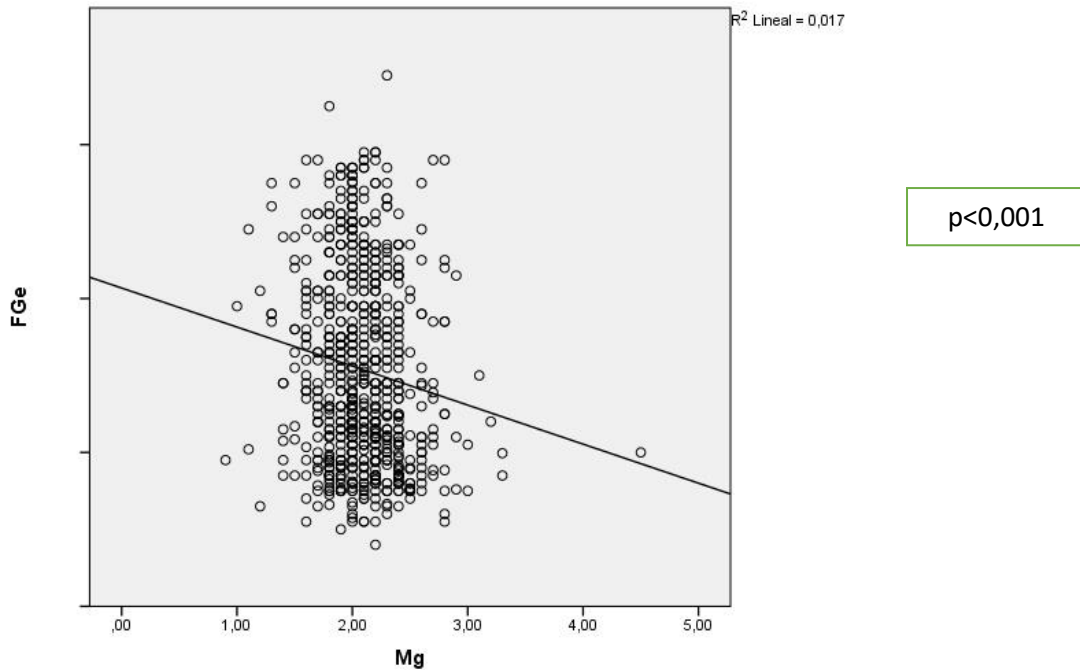
Variable	R	P
Edad (años)	0,067	0,070
Cr (mg/dl)	0,122	0,001
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	0,133	<0,001
CAC en orina (mg/g)	0,046	0,213
Calcio (mg/dl)	0,012	0,745
Fósforo (mg/dl)	0,135	<0,001
PTHi (pg/ml)	0,087	0,020
25-hidroxi vitamina D (ng/ml)	0,021	0,586
Albúmina (g/dl)	0,024	0,510

*FGe: filtrado glomerular estimado, Cr: creatinina; CAC: cociente albúmina/creatinina; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Test usado: Correlación de Pearson.

La regresión entre los niveles de magnesio y el FGe puede observarse en la figura 4.

Figura 4. Regresión entre niveles de magnesio y FGe.



b. Fibrilación auricular.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de magnesio entre pacientes con fibrilación auricular (FA) y sin ella ($2,08 \pm 0,34$ vs $2,12 \pm 0,26$, $p=0,238$).

c. Medicación concomitante.

Se analizó la relación entre la medicación concomitante y los niveles de magnesio, encontrándose que sólo el tratamiento con calcitriol se asoció a cifras de magnesio mayores ($p=0,029$), mientras que se asociaron con cifras de magnesio menores los suplementos de calcio y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) ($p= 0,038$ y $0,026$ respectivamente) (tabla 15).

Tabla 15. Asociación de niveles de magnesio con medicación concomitante.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Status de medicación	N	MAGNESIO (mg/dl) (media±DE)	p
Diuréticos	Sí	420	2,10±0,32	0,197
	No	326	2,07±0,33	
Diuréticos de asa	Sí	292	2.14±0.31	< 0.001
	No	454	2.05±0.33	
Tiazidas	Sí	138	2.02±0.33	0.011
	No	608	2.10±0.32	
IBP	Sí	332	2,06±0,31	0,026
	No	414	2,11±0,34	
Otros antiácidos	Sí	14	2,14±0,29	0,503
	No	732	2,08±0,33	
Corticoides	Sí	12	2,19±0,27	0,546
	No	734	2,13±0,27	
Digoxina	Sí	14	2,05±0,25	0,681
	No	732	2,09±0,33	
Laxantes	Sí	21	1,98±0,34	0,601
	No	725	2,04±0,28	
Calcitriol	Sí	138	2,15±0,42	0,029
	No	608	2,07±0,30	
Vitamina D nutricional	Sí	43	2,01±0,30	0,126
	No	703	2,09±0,33	
Suplementos de calcio	Sí	44	1,99±0,33	0,038
	No	702	2,09±0,28	
Quelantes del fósforo	Sí	5	2,04±0,17	0,775
	No	741	2,09±0,33	
Análogos de la PTH	Sí	3	1,97±0,32	0,528
	No	743	2,09±0,33	

* DE: desviación estándar; PTH: hormona paratiroidea, IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

Test usado: T de Student

Aunque el tratamiento con diuréticos en general no se asoció de forma significativa con los niveles de magnesio, cuando se analizaron de forma separada, los diuréticos de asa se asociaron con niveles más altos de magnesio y los tiazídicos con niveles más bajos. Analizando los pacientes que recibían diuréticos de asa, tenían un FGe significativamente más bajo: 28,7 ml/min/1,73 m² frente a 32,1 ml/min/1,73 m² de las tiazidas, $p < 0,001$.

4.3. GRUPOS DE MAGNESIO.

Para el análisis de eventos se dividieron a los pacientes en tres grupos según las cifras de magnesio: hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl), magnesio normal (1,7-2,2 mg/dl) e hipermagnesemia (> 2,2 mg/dl). La proporción de pacientes en cada grupo puede observarse en la siguiente tabla.

Tabla 16. Grupos de magnesio

Magnesio	Pacientes	%
Hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl)	84	11,3
Magnesio normal (1,7-2,2 mg/dl)	364	48,8
Hipermagnesemia (> 2,2 mg/dl)	298	39,9
Total	746	100

Dentro del grupo de hipomagnesemia, muy pocos pacientes tenían un nivel crítico de Mg <1,5 mg/dl: 18 pacientes (2,3%).

Las características de los grupos pueden verse en la siguiente tabla. Hubo diferencias entre grupos en la edad, el grado de ERC y la presencia de DM, que se tuvieron que tener en cuenta a la hora de analizar los eventos.

Tabla 17. Características basales de los grupos de magnesio.

	Hipomagnesemia (N=84)	Magnesio en rango (N=364)	Hipermagnesemia (N= 298)	p
Edad (años)	69 ± 12	69 ± 13	72,1 ± 12	0,003
Sexo varón (%)	56 (66,7)	226 (62,6)	192 (64,4)	0,751
Grado ERC:				
G3 (%)	44 (13,0)	181 (53,4)	114 (33,6)	0,004
G4 (%)	40 (9,9)	180 (44,6)	184 (45,5)	
DM (%)	37 (44)	104 (28,8)	87 (29,2)	0,019
HTA (%)	75 (89,3)	316 (86,7)	271 (91,0)	0,537
APCV (%)	39 (46,4)	135 (37,4)	121 (40,6)	0,288

Datos presentados como media ± desviación típica o como porcentaje en las variables categóricas.

Tests usados: T de Student y Chi cuadrado.

* ERC: Enfermedad renal crónica. DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

4.4. EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Tras un tiempo de seguimiento medio de $42,6 \pm 19,6$ meses, 341 (45,7%) pacientes tuvieron evento compuesto (evento cardiovascular, mortalidad o inicio de TRS). Ciento cuatro pacientes fallecieron durante el seguimiento, siendo la causa más frecuente la cardiovascular en un 65,1% del total de pacientes, seguida por la tumoral (18,6%), infecciosa (9,3%) y uremia (3,5%). Se registró inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) en 145 pacientes (19,4%). Por último, 221 pacientes (29,6% del total) tuvieron algún evento cardiovascular fatal o no: 75 cardiopatía isquémica, 26 ictus, 25 EVP y 95 ICC. Estos datos pueden verse resumidos en la tabla 18 y en las figuras 5 y 6.

Tabla 18. Eventos a lo largo del seguimiento.

EVENTO	NÚMERO DE PACIENTES	% DE PACIENTES
Cualquier evento	341	45,7 %
Mortalidad	104	13,94%
Inicio TRS	145	19,4%
Evento cardiovascular	221	29,6%

* TRS: terapia renal sustitutiva.

Figura 5. Causas de mortalidad a lo largo del seguimiento.

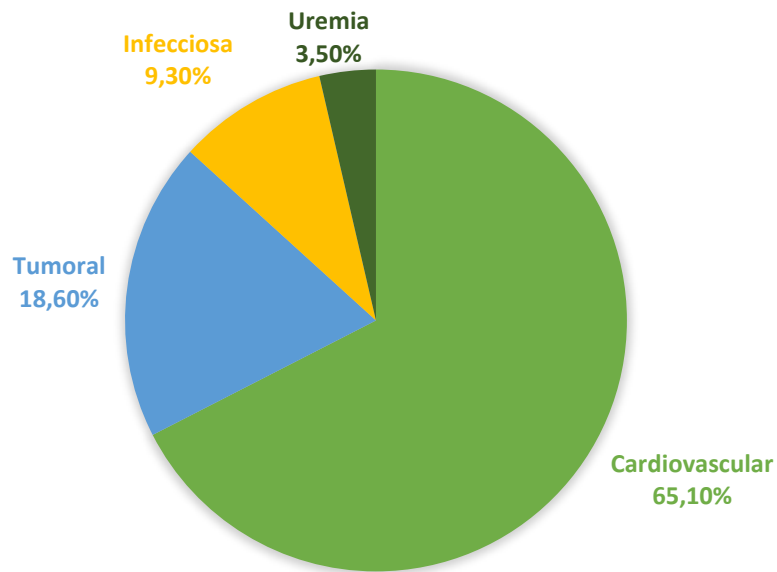
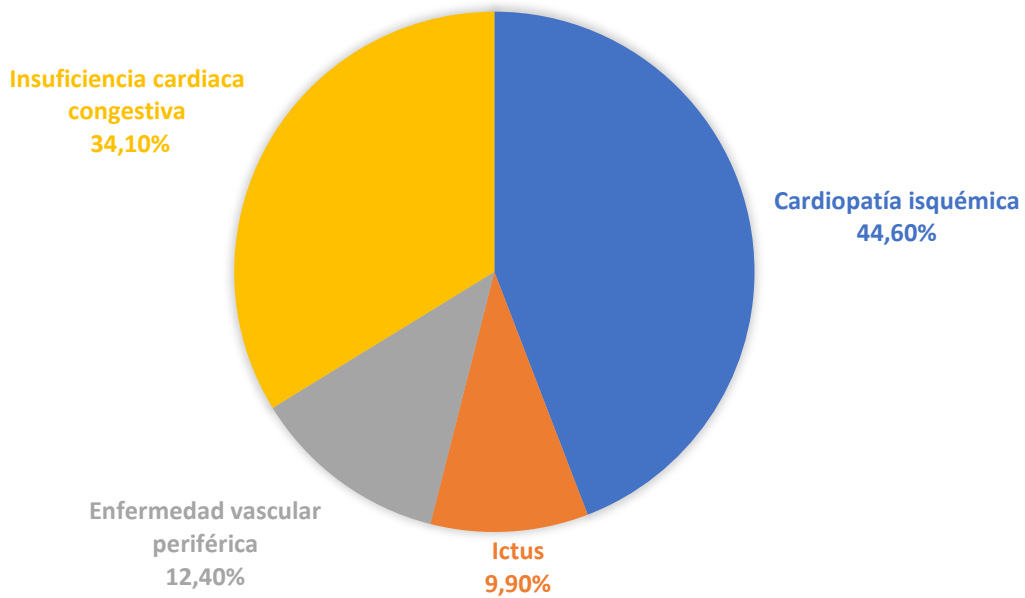


Figura 6. Eventos cardiovasculares a lo largo del seguimiento (%).

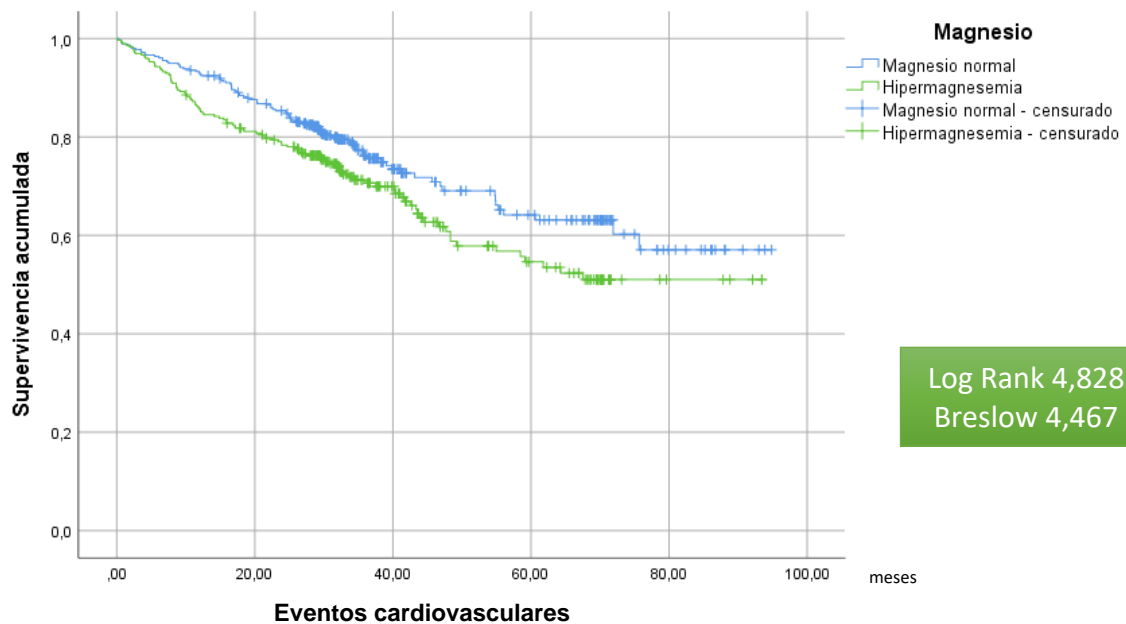


4.5. ASOCIACIÓN DE EVENTOS Y NIVELES DE MAGNESIO.

4.5.1. EVENTOS CARDIOVASCULARES.

Los pacientes con hipermagnesemia ($Mg > 2,2$ mg/dl) presentaron más riesgo de evento cardiovascular comparado con aquéllos con magnesio normal (Log Rank 4,828, $p=0,028$) (Figura 7).

Figura 7. Eventos cardiovasculares en pacientes con hipermagnesemia ($>2,2$ mg/dl) comparados con pacientes con magnesio normal.



Magnesio normal	364	357	299	153	77	14
Hipermagnesemia	298	296	237	96	49	5

Los diferentes tipos de eventos cardiovasculares que se encontraron en esta población se describen en la siguiente tabla:

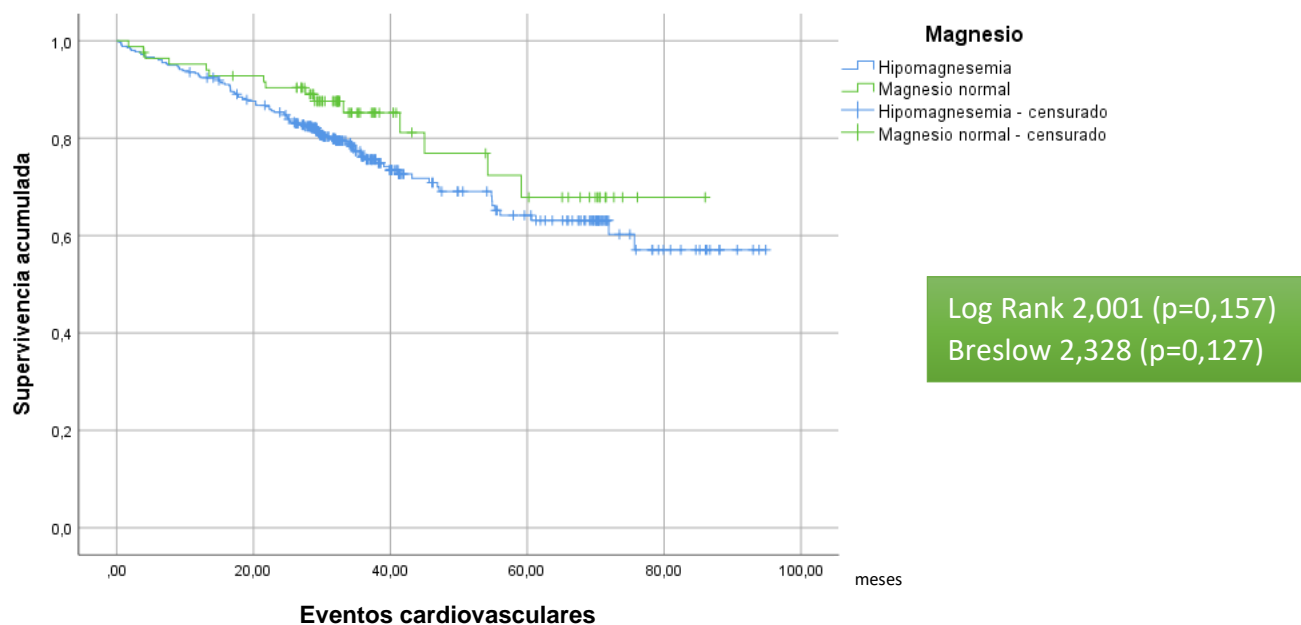
Tabla 19. Tipos de evento cardiovascular en pacientes con hipermagnesemia y magnesio normal.

Tipo de evento	Hipermagnesemia		Magnesio normal	
	N	%	N	%
Evento cardiovascular	141	47,3	142	38,6
ICC	50	16,8	47	12,8
Cardiopatía isquémica	66	22,1	58	15,8
Ictus	11	3,8	16	4,4
EVP	14	4,6	21	5,7
Total de pacientes	298		364	

* ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EVP: enfermedad vascular periférica.

Los pacientes con hipomagnesemia tenían más eventos cardiovasculares, pero sin diferencias significativas con respecto a los pacientes con magnesio normal (Log Rank 2,001, $p=0,157$) (figura 8).

Figura 8. Eventos cardiovasculares en pacientes con hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl) comparados con pacientes con magnesio normal.



Número en riesgo

Magnesio normal	364	318	254	143	111	18
Hipomagnesemia	84	84	76	24	15	1

Los diferentes tipos de eventos cardiovasculares que encontramos en esta población se describen en la siguiente tabla:

Tabla 20. Tipos de evento cardiovascular en pacientes con hipomagnesemia y magnesio normal.

Tipo de evento	Hipomagnesemia		Magnesio normal	
	N	%	N	%
Evento cardiovascular	141	47,3	142	38,6
ICC	3	3,3	47	12,8
Cardiopatía isquémica	12	13,3	58	15,8
Ictus	6	6,7	16	4,4
EVP	12	13,3	21	5,7
Total de pacientes	84		364	

* ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EVP: enfermedad vascular periférica.

En el análisis univariante de Cox, la edad, los antecedentes cardiovasculares, la presencia de DM, la presencia de FA, la función renal medida con FGe por CKD-EPI, los niveles de fosfatemia y la hipermagnesemia se relacionaron con mayor probabilidad de eventos cardiovasculares. Los niveles de calcio, vitamina D y PTHi, así como el índice albúmina/creatinina no mostraron relación con los eventos cardiovasculares. Estos datos pueden observarse en la tabla 21.

Tabla 21. Análisis univariante de Cox de variables asociadas a eventos cardiovasculares.

	HR	IC al 95% de confianza		Significación
		Inferior	Superior	
<i>Hipermagnesemia (>2,2 mg/dl)</i>	1,447	1,103	1,898	0,008
<i>Hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl)</i>	1,021	0,792	1,267	0,160
<i>FGe (ml/min/1,73m²)</i>	0,977	0,962	0,989	0,035
<i>CAC (mg/g)</i>	1,000	1,000	1,000	0,642
<i>Edad (años)</i>	1,029	1,017	1,041	<0,001
<i>APCV (sí)</i>	1,900	1,448	2,494	<0,001
<i>DM (sí)</i>	2,258	1,721	2,962	<0,001
<i>FA (sí)</i>	1,958	1,351	2,838	<0,001
<i>Calcio (mg/dl)</i>	0,971	0,889	1,061	0,518
<i>P (mg/dl)</i>	1,382	1,117	1,541	0,027
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	1,004	0,997	1,011	0,288
<i>PTHi (pg/ml)</i>	1,001	1,000	1,001	0,174

* IC: intervalo de confianza; APCV: antecedentes cardiovasculares; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FGe: filtrado glomerular estimado; CAC: cociente albúmina/creatinina; P: fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

En el análisis multivariante ajustado para todas las variables significativas previamente mencionadas, la hipermagnesemia mantenía su papel predictor de eventos cardiovasculares (HR 1,344, IC: 1,018-1,774, p=0,037) (tabla 22).

Tabla 22. Análisis multivariante de Cox para eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

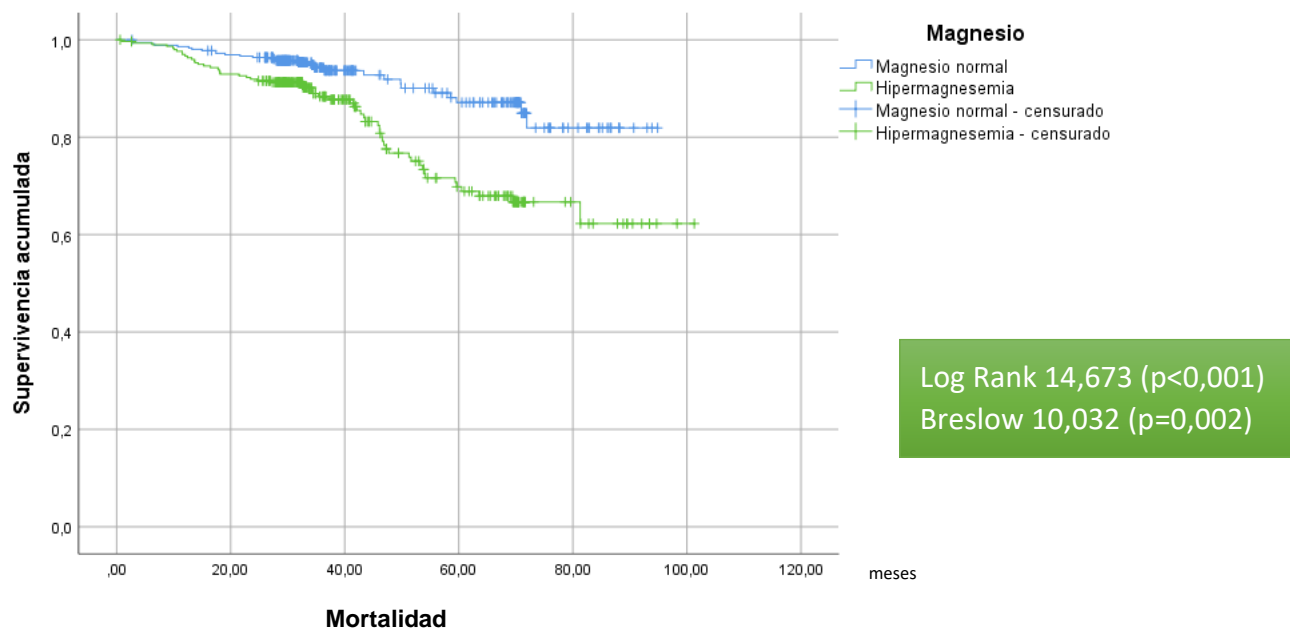
	HR	IC al 95% de confianza		Significación
		Inferior	Superior	
<i>Hipermagnesemia (>2,2 mg/dl)</i>	1,344	1,018	1,774	0,037
<i>FGe (ml/min/1.73m²)</i>	0,993	0,979	1,006	0,296
<i>Edad (años)</i>	1,023	1,010	1,036	<0,001
<i>APCV (sí)</i>	1,540	1,163	2,041	0,003
<i>DM (sí)</i>	1,966	1,488	2,598	<0,001
<i>FA (sí)</i>	1,683	1,141	2,484	0,009
<i>P (mg/dl)</i>	1,233	1,024	1,484	0,027

* IC: intervalo de confianza; APCV: antecedentes cardiovasculares; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FGe: filtrado glomerular estimado; P: fósforo.

4.5.2. MORTALIDAD GLOBAL.

Los pacientes con hipermagnesemia tenían mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (Log Rank 14,673, $p < 0,001$) (Figura 9) mientras que los pacientes con hipomagnesemia no mostraron diferencias significativas en su mortalidad por cualquier causa ($p = 0,743$).

Figura 9. Mortalidad global en pacientes con hipermagnesemia (>2,2 mg/dl) comparados con pacientes con magnesio normal.



Número en riesgo

Magnésio normal	364	357	299	263	168	53
Hipomagnesemia	298	296	237	96	49	35

Los diferentes tipos causas de mortalidad que encontramos en esta población se describen en la siguiente tabla:

Tabla 23. Causas de mortalidad en los pacientes con hipermagnesemia, hipomagnesemia y magnesio normal.

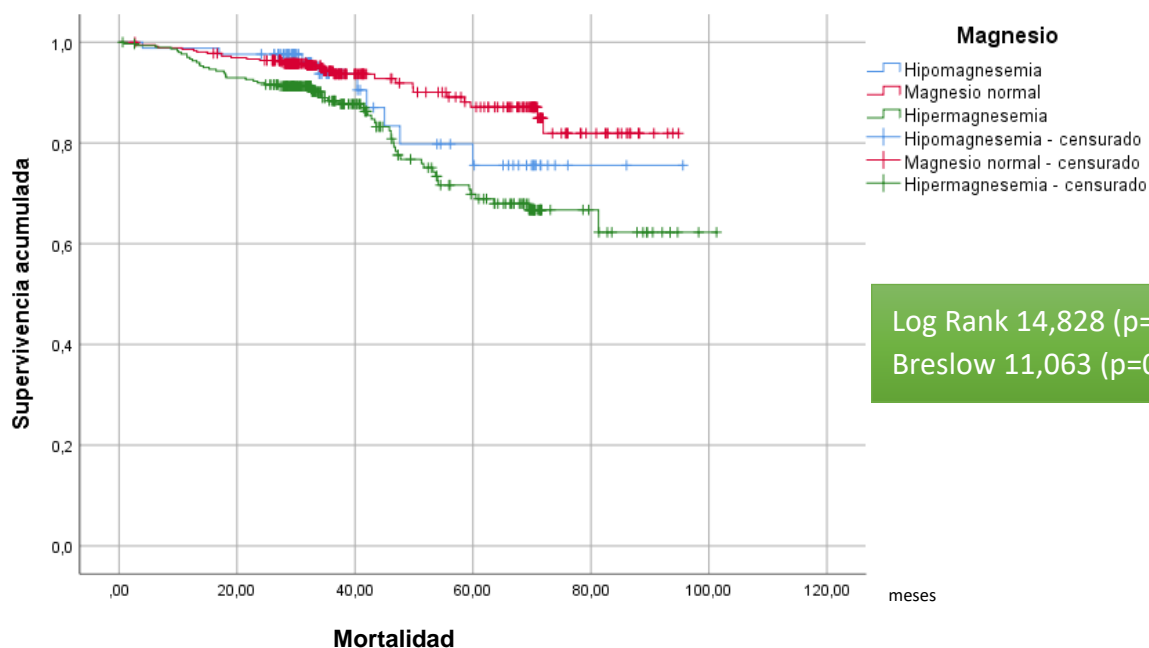
Causa de mortalidad	Hipermagnesemia (> 2.2 mg/dl)		Magnesio en rango normal (1.70-2.19 mg/dl)		Hipomagnesemia (< 1.69 mg/dl)	
	N	%	N	%	N	%
Mortalidad global	58	17,4	34	9,3	12	14,3
Cardiovascular	34	11,4	16	4,4	6	7,1
Infecciosa	3	1,0	2	5,5	3	3,6
Neoplasia	9	3,0	7	1,9	0	0
Uremia	5	1,7	1	2,7	0	0
Desconocida	7	2,3	8	2,2	3	3,6
Total	298		364		84	

Todos los eventos no son mutuamente excluyentes; algunos pacientes tenían más de una causa de mortalidad. El número total de pacientes que fallecieron durante el seguimiento fue 104 de 746 (13,9%)

La evaluación de la mortalidad por cada una de las causas, indicó que los pacientes con hipermagnesemia tenían un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (Log Rank 8,3, $p = 0,004$) pero no un mayor riesgo de muerte por otras causas. Cabe destacar que la causa cardiovascular era la más frecuente, como se observa en la tabla 23.

En la figura 10 se pueden observar las curvas de supervivencia según los niveles de magnesio. La supervivencia fue menor tanto en los pacientes con hipermagnesemia como con hipomagnesemia, aunque sólo la hipermagnesemia obtuvo una asociación significativa.

Figura 10. Mortalidad en pacientes con magnesio normal (1,7-2,2 mg/dl), hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl) e hipermagnesemia (>2,2 mg/dl).



Número en riesgo

Hipomagnesemia	84	82	29	18	2
Magnesio normal	364	346	124	87	18
Hipermagnesemia	298	276	126	76	15

En el análisis univariante de Cox, la hipermagnesemia, la edad, los antecedentes cardiovasculares, la presencia de DM, la presencia de FA, la función renal medida con FGe por CKD-EPI, la albuminuria como cociente albúmina/creatinina y los niveles de vitamina D se relacionaron con mayor probabilidad de mortalidad global. No se relacionaron ni los niveles de calcio ni los de fósforo ni de PTHi. Estos datos pueden observarse en la tabla 24.

Tabla 24. Análisis univariante de Cox de variables asociadas a mortalidad global.

	HR	IC al 95% de confianza		Significación
		Inferior	Superior	
<i>Hipermagnesemia (> 2,2 mg/dl)</i>	3,838	1,012	14,561	0,048
<i>Hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl)</i>	0,674	0,385	1,182	0,169
<i>Edad (años)</i>	1,042	1,029	1,056	<0,001
<i>APCV (sí)</i>	1,787	1,363	2,342	<0,001
<i>DM (sí)</i>	1,972	1,505	2,583	<0,001
<i>FA (sí)</i>	2,932	2,043	4,207	<0,001
<i>FGe (ml/min/1,73m²)</i>	1,019	1,007	1,031	0,002
<i>CAC (mg/g)</i>	1,000	1,000	1,000	0,033
<i>P (mg/dl)</i>	0,960	0,801	1,150	0,656
<i>Ca (mg/dl)</i>	0,996	0,951	1,042	0,858
<i>PTHi (pg/ml)</i>	1,000	0,999	1,000	0,328
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	1,009	1,003	1,016	0,004

* IC: intervalo de confianza; APCV: antecedentes cardiovasculares; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FGe: filtrado glomerular estimado; CAC: cociente albúmina/creatinina; P: fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

En el análisis multivariante ajustado para todas las variables significativas mencionadas, la hipermagnesemia mantenía su poder predictor de mortalidad por cualquier causa (HR=1,524, IC=1,002-2,319, p=0,049). Estos datos se pueden ver en la tabla 25.

Tabla 25. Análisis multivariante de Cox de supervivencia a mortalidad.

	HR	IC al 95% de confianza		Significación
		Inferior	Superior	
<i>Hipermagnesemia (> 2,2 mg/dl)</i>	3,838	1,012	14,561	0,048
<i>APCV (sí)</i>	5,141	1,292	20,465	0,020
<i>DM (sí)</i>	0,765	0,225	2,604	0,668
<i>FA (sí)</i>	0,770	0,204	2,912	0,700
<i>FGe (ml/min/1,73m²)</i>	0,929	0,870	0,991	0,027
<i>CAC (mg/g)</i>	0,647	0,344	1,235	0,761
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	0,983	0,917	1,053	0,621
<i>Edad (años)</i>	1,029	0,959	1,103	0,426

* IC: intervalo de confianza; APCV: antecedentes cardiovasculares; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FGe: filtrado glomerular estimado.

4.5.3. RESULTADOS TRAS PROPENSITY SCORE MATCHING.

Realizamos un propensity score matching ajustado para edad, FGe, albuminuria y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Analizamos dos grupos comparables en estas variables, uno con pacientes con hipomagnesemia o magnesio normal (n=287) y otro con pacientes con hipermagnesemia (n=287). Las características comparativas entre ambos grupos pueden observarse en la tabla 26.

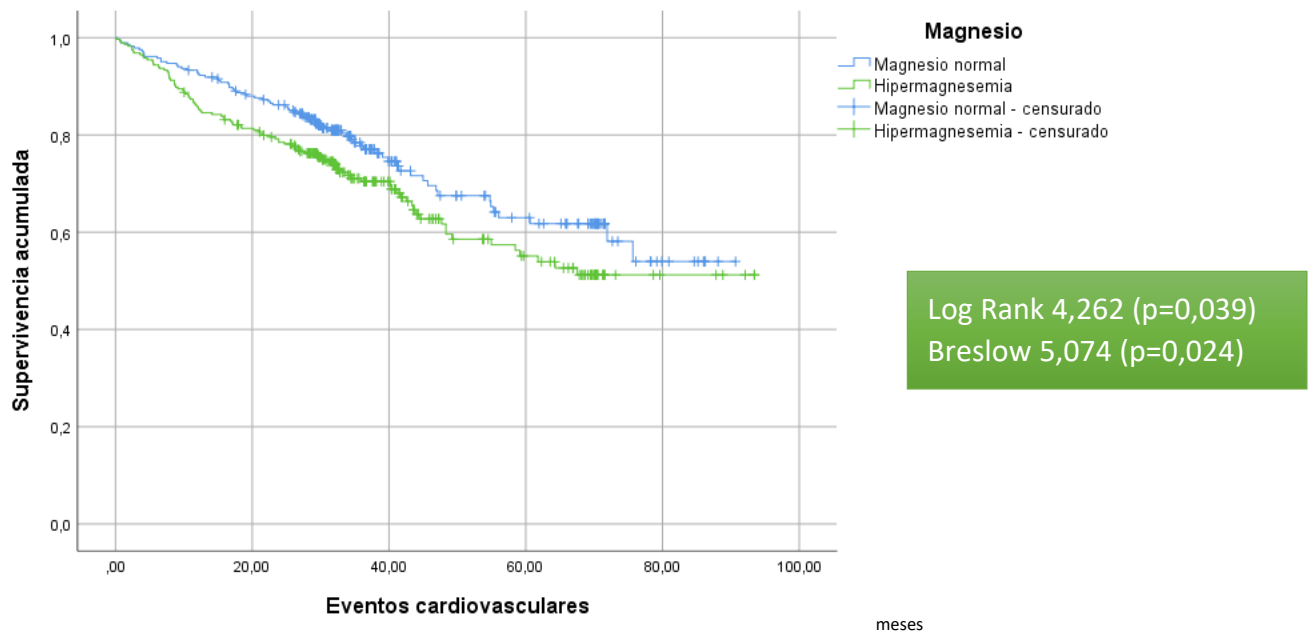
Tabla 26. Características comparativas de los dos grupos seleccionados con un Propensity Score Matching.

	Grupo de NO hipermagnesemia (n=287)	Grupo de hipermagnesemia (n=287)	p
Variables incluidas en el propensity score matching			
Edad (años)	71±12	72±12	0.798
FGe (ml/min/1,72 m ²)	29.82±11.59	29.21±12.02	0.538
CAC (mg/g)	445.39±80	425.69±82	0.778
Historia de cardiopatía isquémica (%)	59 (20.6%)	69 (24.0%)	0.316
Otras variables:			
Sexo (% masculino)	171 (59.6%)	185 (64.4%)	0.229
Calcio sérico (mg/dl)	9.58±5.35	9.51±5.05	0.875
Fósforo sérico (mg/dl)	3.48±0.8	3.62±0.79	0.025
25-hydroxi vitamina D (ng/ml)	18.13±14.83	17.40±8.82	0.473
PTHi (pg/ml)	176.75±69.88	185.73±55.71	0.509
DM (%)	91 (31.7%)	87 (30.3%)	0.718
Hipertensión (%)	224 (78.0)	217 (75.6%)	0.128
Antecedentes de FA (%)	30 (10.5%)	42 (14,6%)	0.130

* FGe: filtrado glomerular estimado; CAC: cociente albúmina/creatinina; PTHi: hormona paratiroidea intacta; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular.

Tras el ajuste, los resultados fueron superponibles, más eventos cardiovasculares y mayor mortalidad global en el grupo de hipermagnesemia: Log Rank 4,264 ($p=0,039$) y Log Rank 7,088 ($p=0,008$) respectivamente (Figuras 11 y 12).

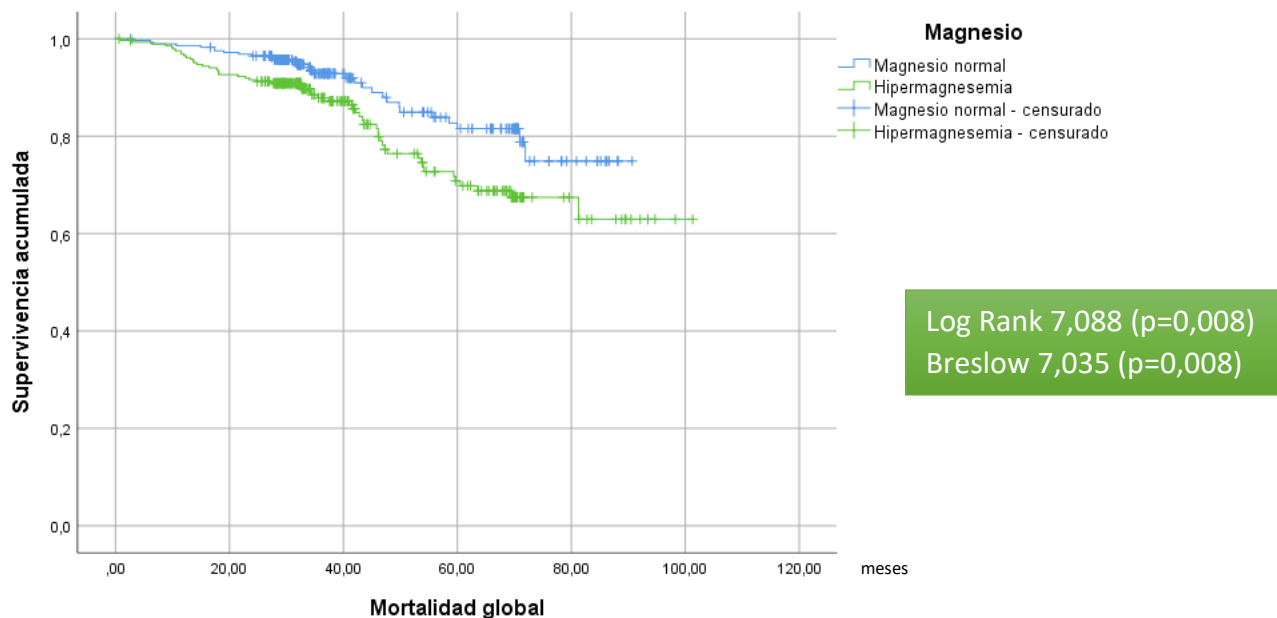
Figura 11. Eventos cardiovasculares en pacientes con hipermagnesemia comparados con pacientes con magnesio normal, tras un propensity score matching.



Número en riesgo

Magnesio normal	287	285	245	92	53	8
Hipermagnesemia	287	284	228	87	46	5

Figura 12. Mortalidad global en pacientes con hipermagnesemia comparados con pacientes con magnesio normal, tras un propensity score matching.



Número en riesgo

Magnesio normal	287	286	276	119	72	15
Hipermagnesemia	287	286	264	106	71	12

En los modelos de Cox ajustados para Ca, P, vitamina D y PTHi, la hipermagnesemia mantenía la asociación independiente con mortalidad (HR=1,812, IC: 1,156-2,839, p=0,010) y rozaba la significación en los eventos cardiovasculares (HR 1,343, IC: 0,991-1,820, p0,057) (tablas 27 y 28).

Tabla 27. Análisis multivariante de Cox de las variables asociadas a eventos cardiovasculares tras un propensity score matching.

	HR	IC al 95% de confianza		Significación
		Inferior	Superior	
<i>Hipermagnesemia (> 2,2 mg/dl)</i>	1,343	0,991	1,820	0,057
<i>Calcio (mg/dl)</i>	0,983	0,924	1,047	0,602
<i>Fósforo (mg/dl)</i>	1,176	0,967	1,430	0,104
<i>PTHi (pg/ml)</i>	1,000	0,999	1,001	0,992
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	1,000	0,986	1,014	0,543

* IC: intervalo de confianza, PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Tabla 28. Análisis multivariante de Cox de las variables asociadas a mortalidad global tras un propensity score matching.

	HR	IC al 95% de confianza		Significación
		Inferior	Superior	
<i>Hipermagnesemia (> 2,2 mg/dl)</i>	1,812	1,156	2,839	0,010
<i>Calcio (mg/dl)</i>	0,962	0,799	1,157	0,678
<i>Fósforo (mg/dl)</i>	1,134	0,860	1,495	0,374
<i>PTHi (pg/ml)</i>	1,001	0,999	1,002	0,348
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	1,011	0,994	1,028	0,221

* IC: Intervalo de confianza, PTHi: hormona paratiroidea intacta.

4.5.4. INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA.

Del total de pacientes, 145 precisaron inicio de terapia renal sustitutiva (TRS). En la siguiente tabla puede observarse el número de pacientes que precisó inicio de TRS en cada uno de los grupos de magnesio.

Tabla 29. Inicio de TRS según niveles de magnesio.

MAGNESIO	NÚMERO DE PACIENTES	% DE LOS PACIENTES DE SU GRUPO
Hipomagnesemia	10	11,9 %
Magnesio normal	76	21,1 %
Hipermagnesemia	58	19,5 %

En el análisis de supervivencia, ni la hipomagnesemia ni la hipermagnesemia se relacionaron con mayor riesgo de inicio de TRS. Sí se asociaron de forma significativa la edad, el FGe, el cociente albúmina/creatinina, el calcio, el fósforo, la vitamina D y la PTHi. Estas variables pueden observarse en la tabla 30.

Tabla 30. Variables asociadas con inicio de TRS según el modelo de Cox.

	HR	IC al 95% de confianza		Significación
		Inferior	Superior	
<i>Hipermagnesemia (> 2,2 mg/dl)</i>	0,982	0,677	1,426	0,926
<i>Hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl)</i>	0,695	0,323	1,493	0,351
<i>FGe (ml/min/1,72 m²)</i>	0,860	0,830	0,892	<0,001
<i>CAC (mg/g)</i>	1,000	1,000	1,000	<0,001
<i>Edad (sí)</i>	0,949	0,937	0,961	<0,001
<i>APCV (sí)</i>	1,124	0,772	1,638	0,541
<i>DM (sí)</i>	1,022	0,689	1,516	0,913
<i>FA (sí)</i>	0,565	0,247	1,293	0,176
<i>Calcio (mg/dl)</i>	0,715	0,630	0,812	<0,001
<i>P (mg/dl)</i>	1,930	1,618	2,302	<0,001
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	0,975	0,951	1,000	0,047
<i>PTHi (pg/ml)</i>	1,003	1,002	1,004	<0,001

* IC: intervalo de confianza; APCV: antecedentes cardiovasculares; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FGe: filtrado glomerular estimado; CAC: cociente albúmina/creatinina; P: fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

5.1. NIVELES DE MAGNESIO.

El nivel medio de magnesio de la población incluida en nuestro estudio fue de 2,09 mg/dl. En población general, el estudio con mayor número de pacientes incluidos publicado fue en los años 70, se incluyeron 15820 pacientes y se detectó una media de 2 mg/dl con un 95% de los valores entre 1,8 y 2,2 mg/dl⁴⁰, por lo que éste es el rango de normalidad aceptado actualmente. En pacientes con ERC como los de nuestro estudio, los niveles medios de magnesio son más elevados, comprobándose un aumento de los niveles medios de magnesio conforme avanza el grado de enfermedad renal.

La homeostasis del magnesio, que depende de la absorción intestinal y la excreción renal, debe estar estrictamente regulada. La absorción fraccional de magnesio puede adaptarse a su ingesta, disminuyendo a medida que aumenta la cantidad total disponible en el intestino¹¹. Del mismo modo, la excreción fraccional de magnesio es capaz de adaptarse a sus niveles plasmáticos, quedando estrechamente determinada por rangos de filtración variables (hasta 80% de magnesio plasmático) y reabsorción (hasta 95% de magnesio filtrado)¹⁸⁰. Hasta la fecha, aún no se ha identificado una hormona que regule específicamente los niveles de magnesio¹³.

En la ERC hay una disminución en la fracción de excreción de magnesio que puede explicar los mayores niveles de magnesio encontrados en nuestro estudio. A medida que progresa la insuficiencia renal, la excreción urinaria de magnesio puede ser insuficiente para mantener un equilibrio con la absorción intestinal y, por lo tanto, la ingesta de magnesio se convierte en un determinante fundamental del magnesio sérico⁵⁶. En las primeras etapas, siempre que el aclaramiento de creatinina sea superior a 30 ml/min, la caída en el filtrado glomerular normalmente se compensa con el aumento de la fracción de filtración, logrando niveles de magnesio dentro del rango normal. En etapas más avanzadas, los mecanismos compensatorios fallan y los pacientes con ERC tienen más probabilidades de tener hipermagnesemia¹¹⁰.

Medicamentos que contienen magnesio, como algunos quelantes de fosfato; medicamentos que mejoran la eliminación de magnesio, como los diuréticos; y la concentración de magnesio en el dializado en pacientes en terapia renal sustitutiva también tienen un impacto en el equilibrio de magnesio de estos pacientes¹⁸¹. Por lo tanto, en pacientes con ERC, como los incluidos en nuestro estudio, los niveles medios de magnesio son más altos, con un aumento en los mismos a medida que avanza la etapa de la enfermedad renal.

Los fármacos que típicamente se asocian a niveles de magnesio más bajos son los IBPs y la mayoría de los diuréticos (ver capítulo 1.7.1). En nuestro estudio, los IBPs también se relacionaron con menor nivel de magnesio, pero los diuréticos analizados como un solo grupo no mostraron asociación significativa. Analizados de forma separada, los diuréticos de asa se asociaron a niveles más altos de magnesio y los tiazídicos a niveles más bajos. La razón de estos resultados parece estar en que los pacientes que tenían prescrito diuréticos de asa tenían también un menor FGe que los pacientes en tratamiento con diuréticos tiazídicos

5.2. RELACIÓN DEL MAGNESIO CON EL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO.

La relación entre el metabolismo fosfocálcico y el del magnesio parece compleja y no ha sido bien establecida¹⁸². Se postula una acción del magnesio ionizado sobre el receptor sensible a calcio (CaSR) en las glándulas paratiroides que reduce la producción y secreción de PTH¹⁸³. A pesar de ello, aunque en algunos estudios en pacientes en diálisis se había informado una relación inversa entre niveles de magnesio y PTH^{184,185}, en estudios experimentales en ratas no se ha comprobado ningún efecto del magnesio sobre la PTH cuando existen niveles normales de calcio y fósforo¹⁸⁶.

En nuestro estudio se encontró una correlación positiva entre los niveles magnesio y los de PTHi, probablemente por la existencia de una correlación también positiva entre magnesio y fósforo, que podría estar relacionada con el deterioro de la función renal. Sí se ha observado como efecto de la vitamina D el aumento en la absorción intestinal del magnesio^{187,188}, lo que explica las diferencias en niveles medios de magnesio que hemos hallado entre nuestros pacientes tratados con calcitriol y sin este tratamiento. Tampoco se conoce con claridad la relación entre magnesio y FGF23¹⁸⁹.

Como se explicará en la siguiente sección, parece haber un mecanismo cruzado entre magnesio y fósforo en algunos efectos finales como la calcificación vascular.

5.3. EFFECTOS DE LA HIPOMAGNESEMIA.

La hipomagnesemia ha sido asociada a hipopotasemia¹¹³ e hipocalcemia¹¹⁵, a excitabilidad neuromuscular¹¹⁸, DM¹¹⁹, osteoporosis¹²³ o asma¹²⁶ (ver Cap. 1.7). Además de ello, ha sido relacionada con eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Entre los efectos fisiopatológicos responsables de ello puede encontrarse las calcificaciones vasculares y la asociación con arritmias cardiacas¹⁰²⁻¹⁰⁸.

Una de las principales explicaciones fisiopatológicas de la asociación de hipomagnesemia con eventos cardiovasculares es la relación con la calcificación vascular. La calcificación coronaria ha demostrado de forma consistente predecir eventos cardiacos y mortalidad en pacientes con ERC^{190,191,192}. El magnesio tiene una importancia fisiopatológica en la mineralización fuera del hueso como la de la calcificación vascular. Tradicionalmente se ha establecido la relación química, en la que el magnesio es capaz de inhibir la formación y el crecimiento de cristales de hidroxapatita de calcio y fosfato¹⁹³. Varios estudios han encontrado una relación inversa entre los niveles de magnesio y el índice grosor íntima-media de ambas arterias carótidas comunes o grosor de íntima-media carotídeo (GIMc), tanto en población general^{112,194,195} como en pacientes en hemodiálisis¹⁶³. En el estudio español CORDIOPREV llevado a cabo en 939 pacientes sin insuficiencia renal se observó que los pacientes con los niveles más bajos de magnesio tenían un mayor GIMc tras ajustar por posibles variables confusoras. Este GIMc ha demostrado ser un fuerte predictor de eventos cardiovasculares¹⁹⁶. Por otra parte, en pacientes en diálisis, se ha observado la asociación de los niveles de magnesio con la calcificación vascular periférica¹⁹⁷, las calcificaciones de la válvula mitral¹⁹⁸ y la densidad de las calcificaciones coronarias¹⁹⁹. En este último estudio, llevado a cabo por Sakaguchi y cols., se observó que la relación entre la hipomagnesemia y las calcificaciones vasculares era especialmente pronunciada en los pacientes con niveles más altos de fósforo, por lo que proponían al magnesio como factor promotor de calcificaciones inducidas por fósforo.

Modelos animales han sugerido la inhibición de la calcificación vascular por el magnesio, a pesar de que tradicionalmente no ha quedado claro el papel exacto del magnesio sobre la calcificación²⁰⁰. Los mecanismos propuestos para ello han sido variados: inhibición de formación de cristales de apatita, antagonismo de la entrada de calcio a las células, restauración del balance entre la expresión de promotores e inhibidores de la calcificación y activación de los receptores de calcio en fibras lisas musculares²⁰¹. Una de las propuestas es la prevención de la transformación osteogénica de las células musculares lisas del vaso por parte del magnesio, circunstancia que ha sido estudiada *in vitro* y en ratas. Sin embargo, la alteración de la composición o estructura cristalina del fosfato de calcio por parte del magnesio es sólo una hipótesis, y ha sido rechazada por otros autores, como Louvet y cols. En su ensayo utilizando espectroscopía infrarroja de micro-Fourier, microscopía electrónica de barrido y espectrometría de rayos X, no se vio el cambio en la composición mencionada, encontrando varios tipos de microARN (miR-30b / miR-133a / miR-143) expresados en VSMC que regulan negativamente las expresiones de genes osteogénicos²⁰². Otros autores postulan también que esta propiedad anti-calcificación del magnesio estaba más bien relacionada con cambios intracelulares: inhibición del ARN de TRPM7 (potencial receptor transitorio de melastatina 7), el transportador ubicuo de membrana de magnesio^{203,204}. Por último, el efecto inhibitor del magnesio sobre la calcificación vascular también podría estar relacionado con un efecto en el espacio extracelular. En dicho espacio existen una serie de partículas de calciproteína (CPP), que pueden ser primarias (partícula esférica de tamaño subnanométrico que contiene fosfato de calcio amorfo) o secundarias (agregados de las previas en forma de aguja más grande). Son las CPP secundarias las que mayor potencial de calcificación tienen²⁰⁵, y parece que el magnesio suprime su maduración *in vitro*²⁰⁶. Por tanto, las propiedades inhibitorias de calcificación del magnesio podrían estar relacionadas con esta inhibición de la maduración de las CPP en el espacio extracelular.

El efecto de inhibición de la calcificación inducida por fosfato que tiene el magnesio *in vitro* parece observarse también en los efectos de los estudios clínicos.

Así, Sakaguchi y cols.¹⁶¹ observaron en su estudio con pacientes en hemodiálisis como el riesgo de mortalidad cardiovascular relacionada con hiperfosfatemia era mayor entre los pacientes con niveles más bajos de magnesio (< 2,7 mg/dl), mientras que se atenuaba en pacientes con niveles más altos de magnesio (> 3,1 mg/dl). En nuestro estudio, sorprendentemente, la prevalencia de pacientes con hiperfosfatemia era extraordinariamente baja, un 3,2%, con una mediana de niveles de fósforo de 3,5 mg/dl, rango intercuartílico 3-4 mg/dl. Es posible que este control de los niveles de fósforo haya diluido, al menos en parte, los efectos de la hipomagnesemia en eventos cardiovasculares. A ello debemos añadir la menor prevalencia de hipomagnesemia en pacientes con ERC, como también vemos en nuestra muestra.

Por último, no se debe olvidar que la inflamación crónica ha sido también involucrada como parte de la fisiopatología de la calcificación vascular. En la ERC, la microinflamación persistente ha sido reconocida como un componente fisiopatológico importante que contribuye a la enfermedad cardiovascular y la mortalidad²⁰⁷. Por su parte, la hipomagnesemia se ha relacionado con la presencia de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) en población general y con antecedentes cardiovasculares, HTA o DM²⁰⁸. En ERC, modelos in vitro han observado la supresión por el magnesio de la apoptosis inducida por fosfato de las células tubulares renales, a través de la inhibición de la expresión de citocinas profibróticas y proinflamatorias y de la inhibición de la muerte celular mediada por mitocondrias²⁰⁹. Aunque serían necesarios más estudios para determinar si la repleción de magnesio podría mejorar la inflamación, y con ello el pronóstico cardiovascular, en los pacientes con ERC.

5.4. EFFECTOS DE LA HIPERMAGNESEMIA.

Los efectos del magnesio sobre la conducción eléctrica celular también han sido ampliamente estudiados. La hipermagnesemia se asocia a efectos sobre la conducción eléctrica celular y la presión arterial, que podrían reflejarse en el aumento de la mortalidad²¹⁰. Por una parte, altera las propiedades de diversos canales iónicos, lo que puede llevar a condiciones proarrítmicas²¹¹. En modelos animales se ha observado la competencia entre el ion magnesio y el ion calcio en los receptores de los miocitos cardiacos, pudiendo causar deterioro tanto de la contracción como de la relajación ventricular²¹². Además, la hipermagnesemia parece disminuir la liberación de acetilcolina y la sensibilidad para su detección en las células musculares, lo que puede llevar a arritmias graves bradicardia, prolongación del PR, QRS y QT, y bloqueo auriculoventricular completo, situaciones relacionadas con el riesgo de muerte súbita²¹³. Todo ello en pacientes con ERC, en los que ya se observa un aumento del riesgo de arritmias²¹⁴, podría agravar la mortalidad por cualquier causa en pacientes con ERC e hipermagnesemia, como los de nuestro estudio.

No se debe olvidar que, a estas propiedades proarritmogénicas, se añaden efectos hipotensores de la hipermagnesemia¹¹⁹ (ver Cap. 1.8) y efectos neuromusculares agravados por hipocalcemia⁷.

5.5. MAGNESIO Y EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD.

Como hallazgo principal de nuestro estudio, encontramos una fuerte asociación de hipermagnesemia con eventos cardiovasculares y mortalidad global. Esta asociación se mantiene en el modelo ajustado por todas las posibles variables confusoras, incluso en el análisis tras realizar un propensity score matching. También existía cierta asociación de estos eventos con hipomagnesemia, pero no estadísticamente significativa.

Como se ha explicado previamente, las cifras de magnesio tienen un impacto relevante en el sistema cardiovascular¹¹⁰, existiendo una amplia evidencia de asociación de hipomagnesemia con eventos cardiovasculares y mortalidad en estudios observacionales en población general, como en el metaanálisis de Xinhua Qu y cols.¹¹¹, el estudio de la cohorte ARIC¹¹², y el estudio español de Guasch-Ferre, M. y cols.¹¹³.

En pacientes con ERC, los niveles de magnesio empleados en los distintos estudios son variables, y la evidencia no es tan consistente. Como se ha expuesto de forma amplia en la introducción (ver Cap. 1.9), gran parte de los estudios publicados en ERC son estudios hechos en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal. La gran mayoría de estos estudios son retrospectivos, con n pequeñas, algunos mezclando pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal, sin recogerse de forma universal las concentraciones de magnesio en los líquidos de diálisis y con distintos límites para la denominación de hipomagnesemia. Los estudios de mayor envergadura son los de Lacson y cols.¹⁵⁹ y Sakaguchi y cols.¹⁶⁰. Ambos son estudios retrospectivos con seguimiento de un año. En el primero se reconoce una atenuación del riesgo cuando se controla por variables de laboratorio y en el segundo, como en muchos otros, se advierte de una curva en J de los eventos con los niveles de magnesio. Además, a pesar de la relación de la hipomagnesemia con eventos cardiovasculares, la mayoría de estos estudios no incluyen los eventos cardiovasculares como la variable final, sino la mortalidad global. Por otro lado, en pacientes también en hemodiálisis, existen

estudios que relacionan la hipermagnesemia con inflamación, aterosclerosis e hipotensión intradialítica^{162,163}.

Por su parte, en pacientes con ERC no en diálisis, como los de nuestro estudio, la evidencia es menor. También detallado previamente (ver Cap. 1.9), algunos estudios hechos en pacientes con ERC no en diálisis tienen como objetivo variables intermedias y no eventos cardiovasculares o mortalidad, alertando de la posible interferencia de variables confusoras. En la cohorte Dallas Heart Study de 306 pacientes con ERC, sólo 36 de ellos con FGe < 60 ml/min/1.73 m², se halló asociación de hipomagnesemia con mortalidad global, aunque no con mortalidad cardiovascular ni eventos cardiovasculares¹⁷². En el estudio de Van Laecke y cols.¹⁷⁰ de 1650 pacientes, menos de la mitad de los pacientes tenían FGe < 60 ml/min/1.73m², y la asociación entre hipomagnesemia y mortalidad y progresión de la enfermedad renal se disolvía en el modelo ajustado por todas las variables confusoras. En un estudio español publicado en 2013¹⁷³ se incluyeron 70 pacientes con ERC avanzada y no encontraron en este grupo poblacional asociación entre hipomagnesemia y eventos cardiovasculares ni mortalidad. Y en un estudio publicado en 2016 por Hughes J y cols. con 1306 pacientes, encontraban asociación con mortalidad en los niveles extremos de magnesio¹⁷¹. En el reciente análisis del registro de Cleveland, el de mayor envergadura hasta la fecha, se analizaron más de 10000 pacientes con ERC, en los que se asoció tanto la hipomagnesemia como la hipermagnesemia con mortalidad²¹⁵. Por tanto, en pacientes con ERC no en diálisis, la evidencia es menor, con datos que intercalan pacientes con distintos niveles de ERC y con diferentes rangos de magnesio, y con resultados dispares entre unos estudios y otros y comparados con la población general. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio. Vemos una tendencia a la asociación entre hipomagnesemia (< 1,7 mg/dl) y eventos cardiovasculares y mortalidad en nuestros pacientes con ERC no en diálisis, pero sin que existan diferencias significativas con el tercil de pacientes con magnesio considerado en rango normal. Las razones para ello pueden ser, por una parte, la baja proporción de pacientes que tenemos con hipomagnesemia. Se trata de pacientes con ERC grados 3 y 4 y, por lo tanto, es posible que las prevalencias de

hipomagnesemia sean menores y los niveles límite de magnesio deban ser revisados. Sólo un 2,3% de los pacientes tenían un magnesio por debajo de 1,5 mg/dl, por lo que este pequeño tamaño muestral podría haber influido en los resultados. Por otra parte, nuestros pacientes tienen niveles de fósforo muy controlados, con una prevalencia muy baja de hiperfosfatemia, por lo que la interacción magnesio bajo - fósforo alto en las calcificaciones vasculares y eventos finales, probablemente, no es aplicable en estos pacientes con estadios menos avanzados de ERC.

En el caso de la hipermagnesemia, varios estudios observacionales en población general han relacionado la hipermagnesemia con aumento de la mortalidad global en pacientes hospitalizados^{146,147} e ingresados en unidades de críticos^{148,149} y un metaanálisis ha encontrado asociación entre hipermagnesemia y mortalidad cardiovascular en pacientes añosos¹⁴⁹. Y, como se ha comentado previamente, en pacientes con ERC, varios estudios han encontrado asociación de mortalidad con cifras de magnesio bajas pero también altas, proponiendo una curva en J para esta asociación^{161,213,216}. Esto concuerda con nuestros hallazgos de una asociación robusta entre hipermagnesemia y eventos y mortalidad por cualquier causa. Los motivos fisiopatológicos para esta asociación se han explicado anteriormente, pudiéndose resumir en la capacidad proarritmogénica e hipotensoras de las cifras elevadas de magnesio, sobre todo en pacientes con ERC, que ya tiene factores de riesgo para las mismas per se.

5.6. SUPLEMENTOS DE MAGNESIO.

A pesar de todo lo expuesto previamente, varias revisiones plantean la reposición de magnesio en pacientes con y sin enfermedad renal para disminuir el riesgo cardiovascular^{217,218}. La evidencia en ensayos clínicos es mínima, y se trata de ensayos que buscan únicamente el objetivo intermedio de mejora de niveles analíticos^{219,220}.

En pacientes con ERC, como se ha expuesto, no hay consenso de las cifras de normalidad, ni los límites para considerar hipo o hipermagnesemia. De la misma manera, tampoco existen evidencias de suplementación de magnesio en pacientes con ERC con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular. Las sales de magnesio se usan en nefrología como quelante de fosfato²²¹, sin que se haya reportado un beneficio cardiovascular. Un ensayo clínico estudió los efectos de la suplementación de magnesio sobre el magnesio intracelular en pacientes con ERC, sin encontrar un aumento en el mismo²²². Y otro ensayo clínico ha demostrado una ralentización en la progresión de la albuminuria medida por CAC²²³. In vitro sí se han visto efectos beneficiosos del magnesio en la prevención de la calcificación de las células vasculares del músculo liso inducidas por fosfato²⁰⁴. No queda claro si esta suplementación tiene efectos sobre la enfermedad ósea de la ERC, aunque sí parece que disminuye los niveles de fósforo, PTH y FGF23 en estos modelos animales²²⁴.

Los efectos de la suplementación de magnesio en situaciones de hipomagnesemia grave o preeclamsia sí han sido evaluados. En sobredosis de magnesio, se han informado complicaciones graves como hipotensión, insuficiencia respiratoria progresiva, disminución de los reflejos tendinosos profundos, bloqueo cardíaco completo y paro cardíaco²²⁵.

5.7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

La principal limitación del estudio es que se basa en un corte transversal de los niveles magnesio, categorizando la hipo e hipermagnesemia según ese corte y no teniendo en cuenta las variaciones de magnesio a lo largo del tiempo de seguimiento. El no disponer de la variabilidad de los niveles de magnesio a lo largo del tiempo podría haber influido en los resultados, puesto que, como hemos descrito, hay muchos factores que influyen en la magnesemia del paciente renal: cambios en los tratamientos concomitantes y variaciones de la función renal. Otra limitación del estudio es que no se ha analizado el papel que podría haber jugado la inflamación en el riesgo cardiovascular y su asociación con los niveles de magnesio.

El diseño del estudio observacional y retrospectivo lleva implícito las limitaciones de ello derivado. Sin embargo, como fortalezas que pueden diseminarlas, el tamaño muestral y la inclusión de un grupo seleccionado de pacientes con ERC estadio 3 y 4, potencia nuestros resultados respecto a los publicados en la literatura. El propensity score matching ajustando para variables confusoras refuerza nuestro análisis tratando de limitar la influencia del gran número de variables que pueden influir en trabajos con objetivos de mortalidad y eventos cardiovasculares. Por último, a diferencia de otros trabajos publicados, hemos analizado tanto eventos cardiovasculares como mortalidad global.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

1. El nivel medio de magnesio en pacientes con ERC grados 3 y 4 es de $2,09 \pm 0,33$ mg/dl, más elevado que los datos registrados en población general.
2. En nuestra población con ERC existe una mayor prevalencia de pacientes con hipermagnesemia (39,9%) que con hipomagnesemia (11.3%).
3. Las cifras de magnesio se asocian a las de fósforo y a las de PTHi, asociado con la disminución del filtrado glomerular.
4. El tratamiento con calcitriol se asocia con cifras más elevadas de magnesio, mientras que los suplementos de calcio y los IBPs se asocian a cifras menores de magnesio.
5. Los antecedentes de DM se asocian con hipomagnesemia, los antecedentes de HTA o de FA no se asocian con los niveles de magnesio.
6. La hipermagnesemia se asocia con mortalidad global y con eventos cardiovasculares en pacientes con ERC grados 3 y 4.
7. A pesar de que la hipomagnesemia ha sido considerada como factor de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad, en nuestro estudio no hemos podido confirmarlo. Esto podría estar relacionado con la baja proporción de pacientes con niveles más bajos de magnesio presentes en nuestra muestra y con la baja prevalencia de hiperfosfatemia.
8. De acuerdo con nuestros resultados, no recomendamos la suplementación de magnesio en pacientes con ERC. Son necesarios más estudios rigurosos en pacientes con hipomagnesemia para determinar la dosis de magnesio, los posibles beneficios y sus consecuencias.

REFERENCIAS

- ¹ Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-8226.
- ² Felsenfeld A, Levine B, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial*. 2015 nov-dic; 28 (6): 564-77.
- ³ Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 19-26.
- ⁴ Quarles LD, Evenepoel P. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease. En: Gilbert S, Weiner D, Bomback A, Perazella M, Tonelli M. *Primer on Kidney Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 493-505.
- ⁵ Volpe SL. Magnesium. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Ames, Iowa; John Wiley & Sons, 2012:459-74.
- ⁶ Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1-26.
- ⁷ Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. *Clin Chem* 1985; 31: 244-246.
- ⁸ Gibson, RS. Assessment of Calcium, Phosphorus and magnesium status. En: Gibson, RS. *Principles of Nutritional Assessment*, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2005. p. 641-672.
- ⁹ Luongo F, Pietropaolo G, Gautier M, et al. TRPM6 is Essential for Magnesium Uptake and Epithelial Cell Function in the Colon. *Nutrients*. 2018;10(6):784. Published 2018 Jun 18.
- ¹⁰ de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i15-i24.
- ¹¹ U.S. Dept. of Agriculture. 1984. *Nutrient intakes: individuals in 48 states, year 1977-78. Nationwide food consumption survey, 1977-78. Report No. 1-2.*
- ¹² Moe S, Kulkarni D. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. En: Gilbert S, Weiner D, Bomback A, Perazella M, Tonelli M. *Primer on Kidney Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 107-119.
- ¹³ Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int*. 1997;52(5):1180-1195..
- ¹⁴ al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(5):737-752.
- ¹⁵ Shareghi GR, Agus ZS. Magnesium transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of the rabbit. *J Clin Invest*. 1982;69(4):759-769.

- ¹⁶ Burg M, Good D. Sodium chloride coupled transport in mammalian nephrons. *Annu Rev Physiol* 1983; 45:533.
- ¹⁷ Scheinman S. Genetically based kidney transport disorders. En: Gilbert S, Weiner D, Bomback A, Perazella M, Tonelli M. *Primer on Kidney Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 360-368.
- ¹⁸ Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science*. 1999;285(5424):103-106.
- ¹⁹ Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet*. 2006;79(5):949-957.
- ²⁰ Kausalya PJ, Amasheh S, Günzel D, et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg²⁺ transport function of Claudin-16. *J Clin Invest*. 2006;116(4):878-891.
- ²¹ Will C, Breiderhoff T, Thumfart J, et al. Targeted deletion of murine Cldn16 identifies extra- and intrarenal compensatory mechanisms of Ca²⁺ and Mg²⁺ wasting. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(5):F1152-F1161.
- ²² Konrad M, Schlingmann KP. Inherited disorders of renal hypomagnesaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4:iv63-iv71..
- ²³ Klar J, Piontek J, Milatz S, et al. Altered paracellular cation permeability due to a rare CLDN10B variant causes anhidrosis and kidney damage. *PLoS Genet*. 2017;13(7):e1006897. Published 2017 Jul 7.
- ²⁴ Hadj-Rabia S, Brideau G, Al-Sarraj Y, et al. Multiplex epithelium dysfunction due to CLDN10 mutation: the HELIX syndrome. *Genet Med*. 2018;20(2):190-201.
- ²⁵ Chubanov V, Waldegger S, Mederos y Schnitzler M, et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2894-2899.
- ²⁶ Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem*. 2004;279(1):19-25.
- ²⁷ Goytain A, Quamme GA. Functional characterization of ACDP2 (ancient conserved domain protein), a divalent metal transporter. *Physiol Genomics*. 2005;22(3):382-389..
- ²⁸ Stuiver M, Lainez S, Will C, et al. CNNM2, encoding a basolateral protein required for renal Mg²⁺ handling, is mutated in dominant hypomagnesemia. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):333-343.

- ²⁹ Glaudemans B, van der Wijst J, Scola RH, et al. A missense mutation in the Kv1.1 voltage-gated potassium channel-encoding gene KCNA1 is linked to human autosomal dominant hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2009;119(4):936-942.
- ³⁰ Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2260-2267.
- ³¹ Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H, et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+),K(+)-ATPase gamma-subunit. *Nat Genet*. 2000;26(3):265-266.
- ³² Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1123-1131.
- ³³ Meyer TE, Verwoert GC, Hwang SJ, et al. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six Loci influencing serum magnesium levels. *PLoS Genet*. 2010;6(8):e1001045. Published 2010 Aug 5.
- ³⁴ Corre T, Arjona FJ, Hayward C, et al. Genome-Wide Meta-Analysis Unravels Interactions between Magnesium Homeostasis and Metabolic Phenotypes. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):335-348.
- ³⁵ Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1960-1970..
- ³⁶ Scholl UI, Choi M, Liu T, et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(14):5842-5847..
- ³⁷ 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.
- ³⁸ de Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev*. 1994;74(2):305-322..
- ³⁹ Lowenstein FW, Stanton MF. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *J Am Coll Nutr*. 1986;5(4):399-414.
- ⁴⁰ Dai LJ, Quamme GA. Intracellular Mg²⁺ and magnesium depletion in isolated renal thick ascending limb cells. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1255-1264..
- ⁴¹ Romani AM. Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2011; 512:1.
- ⁴² Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res*. 2010;23(4):S194-S198.
- ⁴³ Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnesium Res* 2011;24:163-80.

- ⁴⁴ Huijgen HJ, Sanders R, Cecco SA, Rehak NN, Sanders GT, Elin RJ. Serum ionized magnesium: comparison of results obtained with three ion-selective analyzers. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 465-70.
- ⁴⁵ Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997.
- ⁴⁶ Rude RK. Magnesium. En: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, Mass: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:159-75.
- ⁴⁷ U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019.
- ⁴⁸ Azoulay A, Garzon P, Eisenberg MJ. Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J Gen Intern Med* 2001;16:168-75.
- ⁴⁹ Blancquaert L, Vervaet C, Derave W. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients*. 2019;11(7):1663.
- ⁵⁰ Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther* 2001;8:345-57.
- ⁵¹ Spencer H, Norris C, Williams D. Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man. *J Am Coll Nutr* 1994;13:479-84.
- ⁵² Guerrera MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. *Am Fam Physician* 2009;80:157-62.
- ⁵³ Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, et al. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*. 2017 Feb 21;9(2).
- ⁵⁴ Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, Rhodes D, LaComb R. What We Eat in America, NHANES 2005-2006: Usual Nutrient Intakes from Food and Water Compared to 1997 Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium, Phosphorus, and Magnesium. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2009.
- ⁵⁵ Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial* 2009; 22:37-44.
- ⁵⁶ Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 28;20(9).
- ⁵⁷ Dørup I, Skajaa K, Clausen T, Kjeldsen K. Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium-potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6620):455-458..

- ⁵⁸ Dai LJ, Quamme GA. Intracellular Mg²⁺ and magnesium depletion in isolated renal thick ascending limb cells. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1255-1264.
- ⁵⁹ Sarafidis P, Georgianos P, Lasaridis A. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Mar;9(2):243-57.
- ⁶⁰ Alexander RT, Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Jun 1;312(6):F998-F1015.
- ⁶¹ Dai LJ, Friedman PA, Quamme GA. Cellular mechanisms of chlorothiazide and cellular potassium depletion on Mg²⁺ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 1997; 51:1008.
- ⁶² Dai LJ, Raymond L, Friedman PA, Quamme GA. Mechanisms of amiloride stimulation of Mg²⁺ uptake in immortalized mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol*. 1997;272(2 Pt 2):F249-F256..
- ⁶³ Dyckner T, Wester PO, Widman L. Amiloride prevents thiazide-induced intracellular potassium and magnesium losses. *Acta Med Scand*. 1988;224(1):25-30..
- ⁶⁴ Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition [published correction appears in *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Dec;36(11-12):1109]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):405-413.
- ⁶⁵ Park CH, Kim EH, Roh YH, et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e112558.
- ⁶⁶ Koulouridis I, Alfayez M, Tighiouart H, et al. Out-of-hospital use of proton pump inhibitors and hypomagnesemia at hospital admission: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):730-737..
- ⁶⁷ Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study. *PLoS Med* 2014; 11:e1001736.
- ⁶⁸ Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int*. 2013;83(4):692-699.
- ⁶⁹ Uehara A, Kita Y, Sumi H, Shibagaki Y. Proton-pump Inhibitor-induced Severe Hypomagnesemia and Hypocalcemia are Clinically Masked by Thiazide Diuretic. *Intern Med*. 2019 Aug 1;58(15):2201-2205.
- ⁷⁰ Lemon T.I. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia monitoring. *Int. J. Gen. Med*. 2013;6:675.

- ⁷¹ Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int.* 2013 Apr;83(4):553-6
- ⁷² Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2009; 151:755.
- ⁷³ Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006; 355:1834.
- ⁷⁴ English MW, Skinner R, Pearson AD, Price L, Wyllie R, Craft AW. Dose-related nephrotoxicity of carboplatin in children. *Br J Cancer* 1999; 81: 336-341.
- ⁷⁵ Koch NP, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 572-575.
- ⁷⁶ Elliott C, Newman N, Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 16-21.
- ⁷⁷ Wazny LD, Brophy DF. Amiloride for the prevention of amphotericin B-induced hypokalemia and hypomagnesemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 94-7.
- ⁷⁸ Otsuka M, Kanamori H, Sasaki S, et al. Torsades de pointes complicating pentamidine therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in acute myelogenous leukemia. *Intern Med* 1997; 36: 705-708.
- ⁷⁹ Mazzaferro S, Barberi S, Scarda A, Pasquali M, Rubino F, D'Erasmus E. Ionised and total serum magnesium in renal transplant patients. *J Nephrol* 2002; 15: 275-80.
- ⁸⁰ Gratreak BDK, Swanson EA, Lazelle RA, et al. Tacrolimus-induced hypomagnesemia and hypercalciuria requires FKBP12 suggesting a role for calcineurin. *Physiol Rep.* 2020 Jan;8(1):e14316.
- ⁸¹ Hagley MT, Traeger SM, Schuckman H. Pronounced metabolic response to modest theophylline overdose. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 195-196.
- ⁸² Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA* 1990; 263: 3063-3064
- ⁸³ Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw STJr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalised patients. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 348-352.
- ⁸⁴ Hayes JP, Ryan MF, Brazil N, Riordan TO, Walsh JB, Coakley D. Serum hypomagnesaemia in an elderly day-hospital population. *Ir Med J* 1989; 82: 117-11.
- ⁸⁵ Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 1989; 95: 391-397.
- ⁸⁶ Ryzen E. Magnesium homeostasis in critically ill patients. *Magnesium* 1989; 8: 201-212.

- ⁸⁷ Whang R, Oei TO, Aikawa JK, Watanabe A, Vannatta J, Fryer A, Markanich M. Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1794-1796.
- ⁸⁸ Boyd JC, Bruns DE, Wills MR. Frequency of hypomagnesemia in hypokalemic states. *Clin Chem* 1983; 29: 178-179.
- ⁸⁹ Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005; 20:3.
- ⁹⁰ Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 249-260.
- ⁹¹ Yu ASL. Disturbances of magnesium metabolism. En: *The Kidney*. Ed: Brenner BM. WB Saunders 6th Ed, Philadelphia, 1999; 1055-1070.
- ⁹² Torralbo A, Portoles J, Perez Perez AJ, Barrientos A. Hypomagnesemic hypocalcemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 167-171.
- ⁹³ Tattersall JE, Dick C, Doyle S, Greenwood RN, Farrington K. Alkalosis and hypomagnesaemia: unwanted effects of a low-calcium CAPD solution. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 258-262.
- ⁹⁴ Novodvorsky P, Lowry AF, Lim CBB, Balasubramanian SP. Serum Magnesium Measurements After Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism: Should It be Routine?. *World J Surg*. 2020;44(6):1898-1904.
- ⁹⁵ Florakis D, Karakozis S, Tseleni-Balafouta S, Makras P. Lessons learned from the management of Hungry Bone Syndrome following the removal of an Atypical Parathyroid Adenoma. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2019 Sep 1;19(3):379-384.
- ⁹⁶ de Valk VH. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med* 1999; 54: 139-146.
- ⁹⁷ Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):3-13.
- ⁹⁸ Feng J, Wang H, Jing Z, et al. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2020;196(1):74-85.
- ⁹⁹ Grochowski C, Blicharska E, Baj J, Mierzwińska A, Brzozowska K, Forma A. Serum iron, Magnesium, Copper, and Manganese Levels in Alcoholism: A Systematic Review. *Molecules*. 2019 Apr 7;24(7).
- ¹⁰⁰ Rivlin RS. Magnesium deficiency and alcohol intake: mechanisms, clinical significance and possible relation to cancer development (a review). *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 416-423.
- ¹⁰¹ Gullestad L, Dolva LO, Waage A, Falch D, Fagerthun H, Kjekshus J. Magnesium deficiency diagnosed by an intravenous loading test. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 245-253
- ¹⁰² Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1616-22.

- ¹⁰³ Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2013;127:33–8.
- ¹⁰⁴ Tsuji H, Venditti FJ Jr, Evans JC, Larson MG, Levy D. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:232–5
- ¹⁰⁵ Fox C, Ramsomair D, Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J* 2001; 94: 1195-1201.
- ¹⁰⁶ Reinhart RA. Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; 121: 1513-1521.
- ¹⁰⁷ Martin BJ, McAlpine JK, Devine BL. Hypomagnesaemia in elderly digitalised patients. *Scott Med J* 1988; 33: 273-274.
- ¹⁰⁸ Parra L, Fita G, Gomar C, Rovira I, Marin JL. Plasma magnesium in patients submitted to cardiac surgery and its influence on perioperative morbidity. *J Cardiovasc Surg*. 2001;42:37–42.
- ¹⁰⁹ Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res*. 2010;23(2):60-72.
- ¹¹⁰ Qu X, Jin F, Hao Y, et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e57720.
- ¹¹¹ Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):756-764.
- ¹¹² Guasch-Ferré M, Bulló M, Estruch R, et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. *J Nutr*. 2014;144(1):55-60.
- ¹¹³ Ryan MP. Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 290-295.
- ¹¹⁴ Swaminathan R, Hypo - hypermagnesaemia. In: *Oxford Textbook of Nephrology*. Eds: Davison AM, Cameron JS, Gunfield J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford. 1998; 271-310.
- ¹¹⁵ Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1067-1072.
- ¹¹⁶ Mori S, Harada S, Okazaki R, Inoue D, Matsumoto T, Ogata E. Hypomagnesemia with increased metabolism of parathyroid hormone and reduced responsiveness to calcitropic hormones. *Intern Med* 1992; 31: 820-824.
- ¹¹⁷ Risco F, Traba ML, de la Piedra C. Possible alterations of the in vivo 1,25(OH)₂D₃ synthesis and its tissue distribution in magnesium-deficient rats. *Magnes Res* 1995; 8: 27-35.

- ¹¹⁸ Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1995;24:623-41.
- ¹¹⁹ Frankenhaeuser B, Meves H. The effect of magnesium and calcium on the frog myelinated nerve fibre. *J Physiol*. 1958;142:360–5.
- ¹²⁰ Augustine GJ, Charlton MP, Smith SJ. Calcium action in synaptic transmitter release. *Annu Rev Neurosci*. 1987;10:633–93
- ¹²¹ Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 667-679.
- ¹²² Saul RF, Selhorst JB. Downbeat nystagmus with magnesium depletion. *Arch Neurol*. 1981;38:650–2.
- ¹²³ Sojka JE, Weaver CM. Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev* 1995; 53: 71-74.
- ¹²⁴ al-Qadreh A, Athanasopoulou H, Voskaki I. Inhibitors of stone formation in hypercalciuric children with and without stone disease. *Eur Urol* 1992; 21: 227-230.
- ¹²⁵ Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-59.
- ¹²⁶ Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994; 344: 357-362.
- ¹²⁷ Kilic H, Kanbay A, Karalezli A, Babaoglu E, Hasanoglu HC, Erel O, Ates C. The Relationship between Hypomagnesemia and Pulmonary Function Tests in Patients with Chronic Asthma. *Med Princ Pract*. 2018;27(2):139-144.
- ¹²⁸ British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69(Suppl 1):1–192.
- ¹²⁹ Turner DL, Ford WR, Kidd EJ, Broadley KJ, Powell C. Effects of nebulised magnesium sulphate on inflammation and function of the guinea-pig airway. *Eur J Pharmacol*. 2017;801:79–85.
- ¹³⁰ Del Castillo J, Engbaek L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol*. 1954;124:370–84
- ¹³¹ Craig SS, Dalziel SR, Powell CVE, Graudins A, Babl FE, Lunny C. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD012977.
- ¹³² Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, Powell C. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD003898.

- ¹³³ Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877–90.
- ¹³⁴ Huey CG, Chan KM, Wong ET, Nelson JM, Durand M. Los Angeles County-University of Southern California Medical Center clinical pathology case conference: extreme hypermagnesemia in a neonate. *Clin Chem* 1995; 41: 615-618.
- ¹³⁵ Cascella M, Vaqar S. Hypermagnesemia. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2020.
- ¹³⁶ Jaing TH, Hung IJ, Chung HT, Lai CH, Liu WM, Chang KW. Acute hypermagnesemia: a rare complication of antacid administration after bone marrow transplantation. *Clin Chim Acta* 2002; 326: 201-203.
- ¹³⁷ Clark BA, Browns RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 1992; 18: 336-43.
- ¹³⁸ Shoaib Khan M, Zahid S, Ishaq M. Fatal Hypermagnesemia: an acute ingestion of Epsom Salt in a patient with normal renal function. *Caspian J Intern Med*. 2018 Fall;9(4):413-415.
- ¹³⁹ Birrer RB, Shallash AJ, Totten V. Hypermagnesemia induced fatality following Epsom salt gargles. *J Emerge Med* 2002; 8 22: 185-188.
- ¹⁴⁰ Hutchison AJ, Merchant M, Boulton HF, Hinchcliffe R, Gokal R. Calcium and magnesium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 1.25 mmol/L calcium, 0.25 mmol/L magnesium dialysis fluid. *Perit Dial Int* 1993; 13: 219-223.
- ¹⁴¹ Afzal M, Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 20, 2020.
- ¹⁴² Horino T, Ichii O, Terada Y. A Rare Presentation of Hypermagnesemia Associated with Acute Kidney Injury due to Hypercalcemia. *Intern. Med*. 2019 Apr 15;58(8):1123-1126.
- ¹⁴³ Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol*. 1990 Mar;10(1):42-5.
- ¹⁴⁴ Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999; 83: 302-320.
- ¹⁴⁵ Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Qian, Q. Dymagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1001-1010.
- ¹⁴⁶ Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Impact of admission serum magnesium levels on long-term mortality in hospitalized patients. *Hosp Pract (1995)*. 2020;48(2):80-85.
- ¹⁴⁷ Naksuk N, Hu T, Krittanawong C, et al. Association of Serum Magnesium on Mortality in Patients Admitted to the Intensive Cardiac Care Unit. *Am J Med*. 2017;130(2):229.e5-229.e13

- ¹⁴⁸ Haider D., Lindner G., Ahmad S. et al. Hypermagnesemia is a strong independent risk factor for mortality in critically ill patients: Results from a cross-sectional study. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep; 26 (7): 504-7.
- ¹⁴⁹ Angkananard T., Anothaisintawee T., Eursiriwan S. et al. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(50): e5406.
- ¹⁵⁰ Cholt IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N.Eng J Med.* 1984; 310: 1221-1225.
- ¹⁵¹ Xiong J, He T, Wang M, et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2019;32(5):791-802.
- ¹⁵² 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(4):237-244.
- ¹⁵³ de Roij van Zuijdewijn CL, Grooteman MP, Bots ML et al (2015) Serum magnesium and sudden death in European hemodialysis patients. *PLoS One* 10:e0143104
- ¹⁵⁴ João Matias P, Azevedo A, Laranjinha I, et al. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients. *Blood Purif.* 2014;38(3-4):244-252.
- ¹⁵⁵ Garagarza C, Valente A, Oliveira T et al. Magnesium and body composition are associated with mortality in prevalent hemodialysis patients: myth or reality? *Clin Nutr* 2015;34:S183.
- ¹⁵⁶ Kurita N, Akizawa T, Fukagawa M, Onishi Y, Kurokawa K, Fukuhara S. Contribution of dysregulated serum magnesium to mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a 3-year cohort study. *Clin Kidney J.* 2015;8(6):744-752.
- ¹⁵⁷ Markaki A, Kyriazis J, Stylianou K, et al. The role of serum magnesium and calcium on the association between adiponectin levels and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *PLoS One.* 2012;7(12):e52350.
- ¹⁵⁸ Van Den Broek JS, Hoekstra T, Drechsler C et al. Association of magnesium level with reduced cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2013. 28:i11.
- ¹⁵⁹ Lacson E Jr, Wang W, Ma L, Passlick-Deetjen J. Serum Magnesium and Mortality in Hemodialysis Patients in the United States: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):1056-1066.

- ¹⁶⁰ Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85(1):174-181.
- ¹⁶¹ Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis: a cohort study. *PLoS One.* 2014;9(12):e116273. Published 2014 Dec 29.
- ¹⁶² Liu F, Zhang X, Qi H, et al. Correlation of serum magnesium with cardiovascular risk factors in maintenance hemodialysis patients--a cross-sectional study. *Magnes Res.* 2013;26(3):100-108.
- ¹⁶³ Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L, et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int.* 2004;66(3):1221-1231.
- ¹⁶⁴ Fein P, Weiss S, Ramos F, Singh P, Chattopadhyay J, Avram MM. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2014;30:90-93.
- ¹⁶⁵ Yang X, Soohoo M, Streja E, et al. Serum Magnesium Levels and Hospitalization and Mortality in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(4):619-627.
- ¹⁶⁶ Cai K, Luo Q, Dai Z, et al. Hypomagnesemia Is Associated with Increased Mortality among Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152488. Published 2016 Mar 29.
- ¹⁶⁷ Kanbay M, Yilmaz MI, Apetrii M, et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol.* 2012;36(3):228-237.
- ¹⁶⁸ Dey R, Rajappa M, Parameswaran S, Revathy G. Hypomagnesemia and atherogenic dyslipidemia in chronic kidney disease: surrogate markers for increased cardiovascular risk. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(6):1054-1061.
- ¹⁶⁹ Joosten MM, Gansevoort RT, Bakker SJ; PREVEND Study Group. Low plasma magnesium and risk of developing chronic kidney disease: results from the PREVEND Study. *Kidney Int.* 2015 Jun;87(6):1262-3.
- ¹⁷⁰ Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2013 Sep;126(9):825-31.
- ¹⁷¹ Hughes J, Chiu D, Kalra P et al. Extremes of serum magnesium are associated with an independent increase in all-cause mortality in a chronic kidney disease population. *Nephrol Dial Transplant* 2016. 31:425.
- ¹⁷² Ferrè S, Li X, Adams-Huet B, et al. Association of serum magnesium with all-cause mortality in patients with and without chronic kidney disease in the Dallas Heart Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Aug 1;33(8):1389-1396.

- ¹⁷³ Ortega O, Rodriguez I, Cobo G, et al. Lack of influence of serum magnesium levels on overall mortality and cardiovascular outcomes in patients with advanced chronic kidney disease. *ISRN Nephrol.* 2013;2013:191786. Published 2013 Jun 19.
- ¹⁷⁴ KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150
- ¹⁷⁵ American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43:S14.
- ¹⁷⁶ Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71:e13.
- ¹⁷⁷ Levey AS, Stevens L, Schmid C et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
- ¹⁷⁸ arnieh L, James M, Zhang J, Hemmelgarn B. Propensity score methods and their application in nephrology research. *J Nephrol.* May-Jun 2011;24(3):256-62.
- ¹⁷⁹ Weitzen S, Lapane KL, Toledano AY, Hume AL, Mor V. Principles for modeling propensity scores in medical research: a systematic literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(12):841-853.
- ¹⁸⁰ 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.
- ¹⁸¹ Alhosaini M, Leehey D. Magnesium and dialysis: the neglected cation. *Am J Kidney Dis.* 2015 septiembre; 66 (3): 523-31.
- ¹⁸² Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate, magnesium and vitamin D. *Endocr Dev.* 2015;28:7-32.
- ¹⁸³ McLarnon SJ, Riccardi D. Physiological and pharmacological agonists of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor. *Eur J Pharmacol.* 2002 Jul 5;447(2-3):271-8.
- ¹⁸⁴ Navarro JF, Mora C, Jiménez A, Torres A, Macía M, García J. Relationship between serum magnesium and parathyroidhormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):43-48.
- ¹⁸⁵ Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1999;19(5):455-461.

- ¹⁸⁶ Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):282-289.
- ¹⁸⁷ Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DBN. Magnesium absorption: mechanisms and influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J Nutr*. 1991;121:13-23.
- ¹⁸⁸ Trautvetter U, Neef N, Leiterer M, Kiehntopf M, Kratzsch J, Jahreis G. Effect of calcium phosphate and vitamin D3 supplementation on bone remodelling and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and iron. *Nutr J*. 2014 Jan 17;13:6.
- ¹⁸⁹ Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)*. 2019 Nov 6;11(11).
- ¹⁹⁰ Russo D, Corrao S, Battaglia Y, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int*. 2011;80(1):112-118.
- ¹⁹¹ Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):189-194.
- ¹⁹² Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):439-447.
- ¹⁹³ Cheng PT, Grabher JJ, LeGeros RZ. Effects of magnesium on calcium phosphate formation. *Magnesium*. 1988;7(3):123-132.
- ¹⁹⁴ Hashimoto T, Hara A, Ohkubo T, et al. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2010;23(12):1292-1298.
- ¹⁹⁵ Cao Y, Wang C, Guan K, Xu Y, Su YX, Chen YM. Association of magnesium in serum and urine with carotid intima-media thickness and serum lipids in middle-aged and elderly Chinese: a community-based cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):219-226.
- ¹⁹⁶ Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-467.
- ¹⁹⁷ 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(4):222-227.
- ¹⁹⁸ 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(9):2036-2037.

- ¹⁹⁹ Sakaguchi Y, Hamano T, Nakano C, et al. Association between Density of Coronary Artery Calcification and Serum Magnesium Levels among Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163673. Published 2016.
- ²⁰⁰ Gorgels TG, Waarsing JH, de Wolf A, ten Brink JB, Loves WJ, Bergen AA. Dietary magnesium, not calcium, prevents vascular calcification in a mouse model for pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(5):467-475.
- ²⁰¹ de Francisco A., Rodríguez M. Magnesium - its role in CKD. *Nefrologia* 2013;33(3):389-99.
- ²⁰² Louvet L, Metzinger L, Büchel J, Steppan S, Massy ZA. Magnesium Attenuates Phosphate-Induced Deregulation of a MicroRNA Signature and Prevents Modulation of Smad1 and Osterix during the Course of Vascular Calcification. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7419524.
- ²⁰³ 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(3):453-462.
- ²⁰⁴ Montes de Oca A, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium inhibits Wnt/ β -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One*. 2014;9(2):e89525. Published 2014.
- ²⁰⁵ Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis*. 2016;251:404-414.
- ²⁰⁶ Pasch A, Farese S, Gräber S, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1744-1752.
- ²⁰⁷ Viegas C, Araújo N, Marreiros C, Simes D. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts. *Aging (Albany NY)*. 2019 Jun 26;11(12):4274-4299.
- ²⁰⁸ Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2018 Jan 18;11:25-34.
- ²⁰⁹ Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:833–42.
- ²¹⁰ Courivaud C, Davenport A. Magnesium and the risk of all-cause and cardiac mortality in hemodialysis patients: agent provocateur or innocent bystander?. *Kidney Int*. 2014;85(1):17-20.
- ²¹¹ Santulli G, Pagano G, Sardu C, et al. Calcium release channel RyR2 regulates insulin release and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2015;125:1968–78.

- ²¹² Li J, Imtiaz MS, Beard NA, et al. ss-Adrenergic stimulation increases RyR2 activity via intracellular Ca²⁺ and Mg²⁺ regulation. *PLoS One* 2013;8:e58334.
- ²¹³ Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:1764–9.
- ²¹⁴ Expósito V, Seras M, Fernández-Fresnedo G. Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular [Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation]. *Med Clin (Barc)*. 2015 May 21;144(10):452-6.
- ²¹⁵ Azem R, Daou R, Bassil E, Anvari EM, Taliercio JJ, Arrigain S. Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020 Feb 12;21(1):49.
- ²¹⁶ Kurita N, Akizawa T, Fukagawa M, Onishi Y, Kurokawa K, Fukuhara S. Contribution of dysregulated serum magnesium to mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a 3-year cohort study. *Clin Kidney J*. 2015;8(6):744-752.
- ²¹⁷ Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M et al. Magnesium Replacement to Protect Cardiovascular and Kidney Damage? Lack of Prospective Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 27;19(3).
- ²¹⁸ van de Wal-Visscher ER, Kooman JP, van der Sande FM. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? *Blood Purif*. 2018;45(1-3):173-178.
- ²¹⁹ Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int Rep*. 2016;2(3):380-389.
- ²²⁰ Toprak O, Kurt H, Sari Y, et al. Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(1):33-42.
- ²²¹ 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(6):416-422..
- ²²² Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Silver B, Pasch A, Bouchelouche P. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int Rep*. 2016 Dec 30;2(3):380-389.
- ²²³ Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, Monden C, Oka T, Yamaguchi S, Matsui I, Hashimoto N, Matsumoto A, Shimada K, Takabatake Y, Takahashi A, Kaimori JY, Moriyama T, Yamamoto R,

Horio M, Yamamoto K, Sugimoto K, Rakugi H, Isaka Y. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun;30(6):1073-1085.

²²⁴ Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodelo-Haad C, Díaz-Tocados JM, Muñoz-Castañeda JR, Rodríguez M. Magnesium: An old player revisited in the context of CKD-MBD. *Clin Chim Acta*. 2020 Feb;501:53-59.

²²⁵ Cavell GF, Bryant C, Jheeta S. Iatrogenic magnesium toxicity following intravenous infusion of magnesium sulfate: risks and strategies for prevention. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209499. Published 2015 Jul 31.