

Efecto en el control del fósforo sérico tras la sustitución de hidróxido de aluminio por acetato cálcico/carbonato magnésico en pacientes en hemodiálisis

David Arroyo, Nayara Panizo, Soraya Abad, Almudena Vega, Ana Pérez-de José, Juan M. López-Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Nefrología 2014;34(2):199-204

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12145

RESUMEN

Introducción: El acetato cálcico/carbonato magnésico ($MgCO_3$) es un quelante de fósforo con ventajas en cuanto a coste, seguridad y tolerancia, con similar eficacia a la de otros fármacos. El objetivo del estudio es evaluar los efectos sobre el metabolismo fosfocálcico al sustituir hidróxido de aluminio [$Al(OH)_3$] por $MgCO_3$ en una cohorte de pacientes en hemodiálisis. **Material y métodos:** Se incluyen 21 pacientes con fósforo < 5 mg/dl, con $Al(OH)_3$ como único quelante. La conversión a $MgCO_3$ se realizó sin variar el número de comprimidos. Se registraron características clínico-demográficas, tratamiento para hiperparatiroidismo secundario y parámetros analíticos antes de la conversión, y mensualmente durante cuatro meses. **Resultados:** La fosforemia disminuyó de $4,52 \pm 0,99$ a $4,02 \pm 1,07$ mg/dl ($p = 0,027$), con una reducción del producto calcio-fósforo de $40,20 \pm 10,44$ a $35,16 \pm 11,06$ mg^2/dl^2 ($p = 0,037$). No encontramos variaciones significativas en los niveles de calcio, hormona paratiroidea o 25-OH-vitamina D_3 . El número prescrito de comprimidos diarios se redujo de $3,33 \pm 2,29$ a $2,15 \pm 2,21$ ($p = 0,020$). Los tratamientos concomitantes no variaron. Observamos un aumento significativo inicial de la magnesemia de $2,21 \pm 0,24$ a $2,43 \pm 0,39$ mg/dl ($p = 0,001$), que posteriormente se mantuvo estable. Encontramos una disminución del aluminio sérico de $14,91 \pm 8,55$ a $8,47 \pm 3,98$ $\mu g/l$ ($p = 0,004$), con niveles en rango recomendado en todos los pacientes. **Conclusiones:** El $MgCO_3$ permite un buen control del fósforo sérico en pacientes en hemodiálisis previamente bien controlados con $Al(OH)_3$, con menos comprimidos diarios. Se produce un ligero aumento en el magnesio sérico, sin significado clínico a corto plazo. Desconocemos los efectos de este aumento a más largo plazo.

Palabras clave: Hemodiálisis. Hiperfosfatemia. Quelantes de fósforo. Carbonato de magnesio. Hidróxido de aluminio.

Correspondencia: David Arroyo

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

dvdrry@gmail.com

The effect of replacing aluminium hydroxide with calcium acetate/magnesium carbonate on serum phosphorus control in haemodialysis patients

ABSTRACT

Introduction: Calcium acetate/magnesium carbonate ($MgCO_3$) is a phosphorus binder with advantages in terms of cost, safety and tolerance and it has a similar efficacy to other drugs. The objective of the study is to assess the effects of replacing aluminium hydroxide [$Al(OH)_3$] with $MgCO_3$ on phosphorus and calcium metabolism in a cohort of haemodialysis patients. **Materials and methods:** We included 21 patients with phosphorus <5mg/dl, with $Al(OH)_3$ as the only binder. The conversion to $MgCO_3$ was carried out without changing the number of pills. We recorded clinical-demographic characteristics, treatment for secondary hyperparathyroidism and laboratory parameters before conversion and every month for four months. **Results:** Phosphataemia decreased from 4.52 ± 0.99 to 4.02 ± 1.07 mg/dl ($P = .027$), and there was a decrease in the calcium-phosphorus product from 40.20 ± 10.44 to 35.16 ± 11.06 mg^2/dl^2 ($P = .037$). We did not observe significant changes in levels of calcium, parathyroid hormone or 25-OH-vitamin D_3 . The daily number of pills prescribed was reduced from 3.33 ± 2.29 to 2.15 ± 2.21 ($P = .020$). Concomitant treatments were not altered. We observed an initial significant increase in magnesemia from 2.21 ± 0.24 to 2.43 ± 0.39 mg/dl ($P = .001$), which subsequently remained stable. We found a decrease in serum aluminium from 14.91 ± 8.55 to 8.47 ± 3.98 $\mu g/l$ ($P = .004$), with levels within the recommended range in all patients. **Conclusions:** $MgCO_3$ allowed good control of serum phosphorus in haemodialysis patients who were previously well controlled with $Al(OH)_3$, using fewer daily pills. There was a slight increase in serum magnesium, without short-term clinical significance. We do not know the effects of this increase in the longer term.

Keywords: Haemodialysis. Hyperphosphatemia. Phosphate binders. Magnesium carbonate. Aluminum hydroxide.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes en hemodiálisis¹. Las alteraciones del me-

tabolismo mineral, y en concreto la hiperfosforemia, son uno de los factores directamente implicados a través de la calcificación vascular²⁻⁵. Por ello, el control de la hiperfosforemia y del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es uno de los pilares básicos del tratamiento de los pacientes en hemodiálisis. La restricción de fósforo en la dieta y una adecuada diálisis son los primeros pasos, pero con frecuencia resultan insuficientes y suelen requerir la prescripción de quelantes del fósforo.

Aunque el quelante ideal aún no se ha encontrado, actualmente se dispone de varios fármacos efectivos en su objetivo principal. No obstante, existen diferencias en sus efectos pleiotrópicos y adversos, así como en su coste, por lo que la elección del quelante debe ser razonada e individualizada para cada paciente⁶⁻⁸.

El hidróxido de aluminio [Al(OH)₃] ha sido desde siempre uno de los captoreadores con mayor poder quelante. Su uso se ha visto clásicamente restringido por potenciales efectos tóxicos, aunque sin clara evidencia científica^{9,10}. En nuestra unidad, se ha empleado regularmente sin observar niveles séricos de aluminio superiores a los recomendados ni eventos adversos relacionados. Sin embargo, su fabricación se ha visto recientemente interrumpida en nuestro país por razones comerciales.

Una de las últimas opciones terapéuticas surgidas en el mercado es la combinación de acetato cálcico y carbonato de magnesio (MgCO₃). Entre sus ventajas, presenta un aporte más reducido de calcio frente a otros quelantes cálcicos en monoterapia y un coste menor que los nuevos quelantes no-cálcicos para una misma eficacia, así como los potenciales beneficios de un aporte añadido de magnesio¹¹.

El objetivo de este estudio es evaluar la tolerancia y eficacia en el control de la hiperfosforemia al sustituir Al(OH)₃ (Pepsamar[®]) por MgCO₃ (Osvaren[®]) en una cohorte de pacientes en hemodiálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Entre octubre y diciembre de 2012, se seleccionaron aquellos pacientes de nuestra unidad de hemodiálisis que presentaban un adecuado control de la fosforemia (fosforo sérico < 5 mg/dl) con tratamiento quelante en monoterapia con Al(OH)₃ y que precisaran continuar con dicho tratamiento. Se realizaron de forma rutinaria y sin variaciones las indicaciones sobre restricción dietética en alimentos ricos en fósforo, según el protocolo habitual de la unidad. Veintiún pacientes (66,7 % varones, edad 56,7 ± 16,4 años) cumplían los criterios de inclusión. Todos ellos se dializaban tres sesiones semanales de cuatro horas, 6 de ellos en hemodiálisis de alto flujo y 15 con hemodiafiltración *online*. Tanto las pautas como los baños de diálisis se mantuvieron sin cambios a lo largo del estudio, con

una concentración de magnesio constante de 0,5 mmol/l. La concentración de calcio en el baño tampoco varió, siendo de 1,25 mmol/l en ocho pacientes y de 1,5 mmol/l en los 13 restantes. Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 1. La conversión a MgCO₃ se realizó sin variar el número de comprimidos ni el momento de la toma, que se indicaba en mitad de las comidas o inmediatamente después. La dosis de mantenimiento se ajustó a criterio clínico en función de los niveles mensuales de fósforo sérico.

Variables

Se registraron las características demográficas y clínicas de los pacientes. Antes de la conversión y durante los cuatro meses posteriores, se recogieron mensualmente datos relativos al tratamiento para el HPTS, así como parámetros analíticos relativos al metabolismo fosfocálcico: calcio total y libre, fósforo, 25-OH-vitamina D₃, hormona paratiroidea (PTH) y magnesio séricos. El aluminio sérico se midió de forma basal y a los cuatro meses. Se interrogó periódicamente a los pacientes sobre su adherencia al tratamiento con los captoreadores de fósforo.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Las variables se

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variable	Porcentaje (n) o media ± desviación estándar
Sexo varón	66,7 % (14)
Edad (años)	56,7 ± 16,4
Etiología ERC	
Diabetes mellitus	28,6 % (6)
Glomerular	28,6 % (6)
No filiada	14,3 % (3)
Vascular	9,5 % (2)
Fracaso renal agudo	9,5 % (2)
Poliquistosis	4,8 % (1)
Intersticial	4,8 % (1)
Tiempo en diálisis (meses)	78,9 ± 118,3
Kt/V	1,89 ± 0,45
Volumen de reinfusión (litros)	28,42 ± 3,26
DP previa	9,5 % (2)
Trasplante previo	23,8 % (5)
Diabetes mellitus	33,3 % (7)
Paratiroidectomía	4,8 % (1)

DP: diálisis peritoneal; ERC: enfermedad renal crónica.

reflejan mediante porcentaje, o como media \pm desviación estándar. La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante el test de McNemar y los datos cuantitativos se analizaron mediante el test de Wilcoxon para variables relacionadas no paramétricas. Se consideran significativas aquellas relaciones con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se observa una disminución estadísticamente significativa de los niveles de fósforo sérico cuatro meses tras la conversión a MgCO_3 ($4,52 \pm 0,99$ frente a $4,02 \pm 1,07$ mg/dl, $p = 0,027$), así como del producto calcio-fósforo ($40,20 \pm 10,44$ frente a $35,16 \pm 11,06$ mg²/dl², $p = 0,037$). A pesar del aporte añadido de calcio oral, la variación del calcio sérico no es significativa ($8,85 \pm 0,65$ frente a $8,66 \pm 0,81$ mg/dl). No se observan variaciones significativas en los niveles de PTH o vitamina D. Las variaciones analíticas a lo largo del seguimiento se resumen en la tabla 2.

La mejoría del control de la fosforemia se consigue con una disminución del número de comprimidos de MgCO_3 (de $3,33 \pm 2,29$ a $2,15 \pm 2,21$ comprimidos diarios, $p = 0,020$). El resto de los fármacos empleados en el tratamiento del HPTS no sufrieron variaciones estadísticamente significativas (tabla 3).

Se suspendió el tratamiento con MgCO_3 en seis pacientes (30 %), en cinco por hipofosforemia y en uno por intolerancia digestiva. Se observa un aumento significativo de la magnesemia a partir del primer mes ($2,21 \pm 0,24$ frente a $2,43 \pm 0,39$ mg/dl, $p = 0,001$), que se mantiene estable durante los cuatro meses. Se registró un único caso de hiper-

magnesemia (> 3 mg/dl), que se resolvió adecuadamente con reducción de la dosis.

Asimismo, encontramos una disminución en los niveles de aluminio sérico de $14,91 \pm 8,55$ a $8,47 \pm 3,98$ $\mu\text{g/l}$ ($p = 0,004$), con niveles en el rango recomendado (< 40 $\mu\text{g/l}$) en todos los pacientes.

DISCUSIÓN

La conversión de Al(OH)_3 por MgCO_3 permite mantener un adecuado control del fósforo en esta cohorte de pacientes en hemodiálisis. Aunque no se ha conseguido demostrar de forma clara que una disminución del fósforo sérico conlleve una reducción en la mortalidad, el evidente papel fisiopatológico que juega ha llevado a unas indicaciones claras en las guías nacionales e internacionales¹².

En el momento actual, disponemos de una amplia diversidad de quelantes, todos ellos eficaces en la reducción de la hiperfosforemia, pero con diferencias en otros aspectos que obligan al clínico a tomar una decisión de prescripción¹³⁻¹⁵. Hasta hace poco, las sales de aluminio se consideraban el fármaco con mayor poder quelante, con una ratio coste/beneficio muy baja¹¹. Sin embargo, la potencial toxicidad del aluminio había restringido su uso en la literatura a entornos con menores recursos económicos¹⁶⁻¹⁸. Incluso ha existido cierta preocupación sobre los aportes de aluminio que suponen otros medicamentos, tanto en aportes ocultos como con otras indicaciones, especialmente antiácidos¹⁹. La mejora en los tratamientos del agua para diálisis, con la consiguiente menor concentración de aluminio, y su bajo coste en esta época de ajustes, ha puesto en duda estas limitaciones. Varios estudios recientes en

Tabla 2. Evolución de parámetros analíticos tras sustitución de hidróxido de aluminio por acetato cálcico/carbonato magnésico

	Antes de la conversión	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Calcio (mg/dl)	$8,85 \pm 0,65$	$8,87 \pm 0,41$	$8,72 \pm 0,42$	$8,90 \pm 0,54$	$8,66 \pm 0,81$
Calcio iónico (mEq/l)	$0,94 \pm 0,09$	$0,93 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,08$	$0,91 \pm 0,09$
Fósforo (mg/dl)	$4,52 \pm 0,99$	$4,57 \pm 1,11$	$4,05 \pm 1,16$	$4,05 \pm 1,08$	$4,02 \pm 1,07^*$
Calcio x fósforo (mg ² /dl ²)	$40,20 \pm 10,44$	$40,76 \pm 11,11$	$35,38 \pm 10,55^*$	$36,11 \pm 10,26$	$35,16 \pm 11,06^*$
PTH (ng/l)	$440,52 \pm 280,15$	$461,81 \pm 298,22$	$399,8 \pm 278,1$	$430,8 \pm 375,27$	$409,70 \pm 270,24$
25-OH-vitamina D ₃ ($\mu\text{g/l}$)	$15,64 \pm 9,26$	$13,18 \pm 6,80$	$15,90 \pm 6,79$	$12,84 \pm 5,29$	$13,16 \pm 6,94$
Magnesio (mg/dl)	$2,21 \pm 0,24$	$2,43 \pm 0,39^{**}$	$2,47 \pm 0,44^*$	$2,44 \pm 0,40^*$	$2,45 \pm 0,42^*$
Albúmina (g/dl)	$3,92 \pm 0,50$	$3,97 \pm 0,44$	$4,03 \pm 0,47$	$4,03 \pm 0,59$	$3,98 \pm 0,47$
Hemoglobina (g/dl)	$11,55 \pm 1,37$	$10,96 \pm 11,40$	$11,22 \pm 1,09$	$11,37 \pm 1,32$	$11,37 \pm 0,99$
Aluminio ($\mu\text{g/l}$)	$14,91 \pm 8,55$				$8,47 \pm 3,98^*$

Resultados mostrados como media \pm desviación estándar. Se marcan aquellas relaciones estadísticamente significativas con * ($p < 0,05$) y con ** ($p < 0,01$) en comparación con la muestra previa a la conversión.

PTH: hormona paratiroidea.

Tabla 3. Otros tratamientos empleados para las alteraciones del metabolismo fosfocálcico

		Antes de la conversión	Mes 2	Mes 4
Colecalciferol	% (n)	9,5 % (2)	20 % (4)	15,8 % (3)
	Dosis media diaria (UI)	400 ± 0	360 ± 80	346 ± 92
Calcitriol	% (n)	9,5 % (2)	10 % (2)	15,8 % (3)
	Dosis media semanal (µg)	0,09 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,15 ± 0,09
Paricalcitol	% (n)	4,8 % (1)	5 % (1)	5,3 % (1)
	Dosis media semanal (µg)	0,57	0,57	0,57
Cinacalcet	% (n)	38,1 % (8)	35 % (8)	42,1 % (8)
	Dosis media diaria (mg)	25,98 ± 18,91	29,08 ± 18,26	27,32 ± 17,62
Aportes de calcio	% (n)	28,6 % (6)	30 % (6)	36,8 % (7)
	Dosis media diaria (mg)	1750 ± 420	1665 ± 755	1570 ± 840
Otros quelantes		0 %	0 %	0 %
Dosis diaria de MgCO ₃ (comprimidos)		3,33 ± 2,29 ^a	3,10 ± 2,10	2,15 ± 2,21
Concentración de calcio en el dializado (mmol/l)		1,41 ± 0,12	1,40 ± 0,13	1,41 ± 0,12

Resultados mostrados como media ± desviación estándar. Ninguna variación resultó estadísticamente significativa.

^a El número inicial de comprimidos de acetato cálcico/carbonato magnésico es igual al número de comprimidos de hidróxido de aluminio que estaba tomando el paciente.

MgCO₃: acetato cálcico/carbonato magnésico.

los que no se observó toxicidad a largo plazo han reabierto el debate sobre la posible utilidad de las sales de aluminio^{9,10,20,21}.

En nuestro estudio, constatamos que la supresión de los quelantes basados en sales de aluminio disminuye efectivamente los niveles séricos de este elemento, si bien ningún paciente presentó niveles superiores a 40 µg/l en ningún momento. Por ahora, y hasta que exista más evidencia sobre el uso de sales de aluminio con los actuales controles de agua, las guías siguen desaconsejándolas. Además, recientemente la fabricación y distribución del quelante aluminico disponible en nuestro entorno se ha interrumpido, obligando a buscar otras opciones terapéuticas.

La finalidad de nuestro estudio era evaluar la sustitución de Al(OH)₃ por MgCO₃. Los primeros estudios en esta línea se realizaron en los años ochenta, en condiciones diferentes a las actuales²². Desde entonces, han sido muchos los estudios que han utilizado las sales de magnesio como captadores de fósforo²³. De los múltiples fármacos disponibles, el MgCO₃ presenta ventajas en cuanto a seguridad y tolerancia, con una eficacia comparable a la de otros captadores más modernos²⁴. En nuestro estudio, encontramos una reducción significativa del número de comprimidos, lo que permite mejorar la adherencia y con ello el control de la hiperfosforemia²⁵. También tiene un coste menor que el de

otros quelantes no cálcicos, detalle nada desdeñable en las circunstancias actuales⁸.

Otra de las ventajas del uso de MgCO₃ es el derivado del aporte de magnesio, elemento que cada vez está cobrando una mayor importancia²⁶. Hay evidencia creciente de la relación entre niveles disminuidos de magnesio en la población general y la aparición o peor control de patologías como la diabetes, la hipertensión arterial o la enfermedad cardiovascular²⁷⁻³¹. En pacientes con enfermedad renal crónica, se han asociado niveles reducidos de magnesio con mayor mortalidad, empeoramiento de la enfermedad mineral ósea y aumento en las calcificaciones vasculares³²⁻³⁵. Un estudio de intervención demostró un retraso en la calcificación arterial con reducción del grosor íntima-media en relación con la suplementación de magnesio³⁶. Por el momento, los estudios sobre los efectos de diferentes concentraciones en el baño de diálisis son escasos^{37,38}. Parece que podrían existir ciertas ventajas al utilizar baños con mayor contenido en magnesio, como mejor tolerancia hemodinámica³⁹. Tampoco quedan claros los niveles adecuados de magnesio sérico, si bien cada vez parece haber mayor consenso en que niveles algo más elevados podrían ser beneficiosos para los pacientes en diálisis. Son necesarios ensayos de intervención que evalúen los efectos a medio y largo plazo de aumentar los niveles de magnesio, ya sea mediante aportes orales o con concentraciones más altas en el baño.

En nuestro estudio, vemos un aumento leve en los niveles de magnesio, que, al igual que en el estudio CALMAG, se produce al inicio del tratamiento y posteriormente se mantiene estable²⁴. Solo se registró un caso de hipermagnesemia asintomática, que revirtió a niveles inferiores a 3 mg/dl tras la reducción de la dosis. Asimismo, solo encontramos un caso de intolerancia digestiva por diarrea que obligó a suspender el tratamiento.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones: se trata de un estudio observacional no controlado, con un pequeño tamaño muestral, y sin un estricto control de la adherencia a la dieta baja en fósforo y los captosres. Es posible que debido al «efecto estudio» los pacientes mejoraran su nivel de cumplimiento. Sin embargo, las variaciones observadas en los niveles séricos de aluminio y magnesio sugieren un cumplimiento terapéutico, al menos parcial.

CONCLUSIONES

Tras la conversión de $\text{Al}(\text{OH})_3$ a MgCO_3 , se mantiene un adecuado control del fósforo sérico, requiriendo un menor número de comprimidos. Se observa un aumento leve de la magnesemia dentro de los límites normales, cuyo significado clínico a largo plazo aún se desconoce. Son necesarios estudios prospectivos con un mayor período de seguimiento para una correcta valoración de los efectos a largo plazo de niveles elevados de magnesio sérico en los pacientes en diálisis.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4 Suppl 1):S26-9.
- Wald R, Sarnak MJ, Tighiouart H, Cheung AK, Levey AS, Eknoyan G, et al. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):531-40.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519-30.
- Lezaic V, Tirmenstajn-Jankovic B, Bukvic D, Vujisic B, Perovic M, Novakovic N, et al. Efficacy of hyperphosphatemia control in the progression of chronic renal failure and the prevalence of cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 2009;71(1):21-9.
- Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1506-23.
- Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):619-37.
- Plagemann T, Prenzler A, Mittendorf T. Considerations about the effectiveness and cost effectiveness of therapies in the treatment of hyperphosphataemia. *Health Econ Rev* 2011;1(1):1.
- de Francisco AL. Captosres de fósforo. ¿El precio determina la elección? *Sí. Nefrología* 2012;32(2):235-9.
- Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Núñez C, Álvarez-Ude F. Uso de captosres aluminicos en hemodiálisis en la era del agua ultrapura. *Nefrología* 2008;28(2):168-73.
- Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, van Eps CL, et al. Do aluminium-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol* 2011;12:20.
- Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM; Frequent Hemodialysis Network Trial Group. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 2011;24(1):41-9.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
- Hutchinson AJ. Oral phosphate binder. *Kidney Int* 2009;75(9):906-14.
- Frazão JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract* 2012;120(2):c108-19.
- Malberti F. Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs* 2013;73(7):673-88.
- Sandhu G, Djebali D, Bansal A, Chan G, Smith SD. Serum concentrations of aluminum in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57(3):523-5.
- Guo CH, Wang CL. Plasma aluminum is a risk factor for oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2011;44(16):1309-14.
- Janssen MJ, van der Kuy A, ter Wee PM, van Boven WP. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996;45(2):111-9.
- Da Silva E, Jakubovic R, Pejovic-Milic A, Heyd DV. Aluminium and strontium in calcium supplements and antacids: a concern to haemodialysis patients? *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27(10):1405-14.
- Pepper R, Campbell N, Yagoob MM, Roberts NB, Fan SL. Do oral aluminium phosphate binders cause accumulation of aluminium to toxic levels? *BMC Nephrol* 2011;12:55.
- Jimenez PM, Douthat W, Orías M. Can aluminum-based binders be used safely? *Semin Dial* 2011;24(4):430-1.
- Wheeler DC, Smith B, Walls J. Substitution of aluminium salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphataemia. *Lancet* 1986;1(8494):1380.
- Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M, Kagia S, Spadidakis VV, Kallivretakis NE, et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):193-201.

24. de Francisco AL, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3707-17.
25. Arenas MD, Pérez-García R, Bennouna M, Blanco A, Mauricio O, Prados MD, et al. Mejoría del cumplimiento terapéutico en pacientes en hemodiálisis con mal control del fósforo y mala adherencia al tratamiento con captadores: Estudio COMQUELFOS. *Nefrología* 2013;33(2):196-203.
26. de Francisco AL, Rodríguez M. Magnesio y enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2013;33(3):389-99.
27. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995;48(7):927-40.
28. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007;262(2):208-14.
29. Pham PC, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham HV, Miller JM, et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol* 2005;63(6):429-36.
30. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004640.
31. Reffelmann T, Itterman T, Dörr M, Völzke H, Reinthaler M, Petersmann A, et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis* 2011;219(1):280-4.
32. 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):237-44.
33. Navarro JF, Mora C, Jiménez A, Torres A, Macía M, García J. Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34(1):43-8.
34. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, Mamali V, Kartsonakis V, Mayopoulou-Symvoulidou D, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(9):2036-7.
35. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, Mantakas E, Girousis N, Karefyllakis N, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnes Res* 2004;17(2):102-8.
36. Turgut F, Kanbay M, Metin MR, Uz E, Akcay A, Covic A. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2008;40(4):1075-82.
37. Nilsson P, Johansson SG, Danielson BG. Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 1984;37(1):25-9.
38. Kelber J, Slatopolsky E, Delmez JA. Acute effects of different concentrations of dialysate magnesium during high-efficiency dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;24(3):453-60.
39. Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L, Smirnioudis N, Pikounis V, Stamatiadis D, et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int* 2004;66(3):1221-31.