

Original

La hipomagnesemia en hemodiálisis se asocia a mayor riesgo de mortalidad: su relación con el líquido de diálisis

Rafael Pérez-García*, María Teresa Jaldo, Marta Puerta, Mayra Ortega, Elena Corchete, Patricia de Sequera, Juan Antonio Martín-Navarro, Marta Albalate y Roberto Alcázar

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de octubre de 2019

Aceptado el 3 de abril de 2020

On-line el 7 de julio de 2020

Palabras clave:

Magnesio
Hemodiálisis
Mortalidad
Líquido de diálisis
Citrato
Albúmina

RESUMEN

La hipomagnesemia en hemodiálisis (HD) se asocia a mayor riesgo de mortalidad: su relación con el líquido de diálisis (LD).

Introducción: Concentraciones bajas de magnesio (Mg) en sangre se han relacionado con el desarrollo de diabetes, hipertensión arterial, arritmias, calcificaciones vasculares y con mayor riesgo de muerte, en población general y en hemodiálisis. La composición del LD y su concentración de Mg es uno de los principales determinantes de la magnesemia en los pacientes en HD.

Objetivo: Estudiar las concentraciones de magnesio en los pacientes en HD, su valor predictivo de mortalidad y qué factores se asocian a la hipomagnesemia y mortalidad en HD.

Métodos: Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes prevalentes en HD seguidos 2 años. Cada 6 meses se determina el Mg sérico. En el análisis se utiliza el Mg inicial y el medio de cada paciente, comparando los pacientes con Mg por debajo de la media, 2,1 mg/dl, con los que están por encima. Durante el seguimiento se han utilizado 3 tipos de LD: tipo 1, magnesio de 0,5 mmol/l y tipo 3, Mg 0,37 mmol/l ambos con acetato y tipo 2, 0,5 mmol/l de Mg con citrato.

Resultados: Se han incluido en el estudio 137 pacientes en hemodiálisis, 72 hombres y 65 mujeres, con una edad media de 67(15) [26-95] años. Cincuenta y siete pacientes eran diabéticos y 70 pacientes estaban en hemodiafiltración en línea (HDF-OL) y 67 en hemodiálisis de alto flujo (HD-HF). El Mg medio de los 93 pacientes con LD tipo 1 era: 2,18(0,37) mg/dl, en 27 con el tipo 3: 2,02 (0,42) mg/dl y los 17 con tipo 2: 1,84 (0,24)mg/dl ($p=0,01$). El Mg se relaciona de forma directa significativa con el P y con la albúmina. Después de un seguimiento medio de 16,6(8,9)[3-24] meses, 77 seguían activos, 24 habían fallecido y 36 se habían trasplantado o trasladado. Los pacientes con un Mg superior a 2,1 mg/dl tienen una supervivencia mayor, $p=0,008$. La supervivencia de los pacientes con los tres tipos de LD no difería significativamente, Log-Rank, $p=0,424$. Corregido por la magnesemia, los pacientes con LD con citrato tienen mejor supervivencia, $p=0,009$. En el análisis de regresión de COX se observa cómo la edad, albúmina sérica, Mg, técnica de diálisis y tipo de LD tienen valor predictivo de mortalidad independiente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rperezgarica@senefro.org (R. Pérez-García).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.013>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: Los magnesios séricos bajos respecto a los altos se asocian a mayor riesgo de mortalidad. El tipo de LD influye en la concentración de Mg y en el riesgo de muerte.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hypomagnesaemia in haemodialysis is associated with increased mortality risk: its relationship with dialysis fluid

A B S T R A C T

Keywords:

Magnesium
Hemodialysis
Mortality
Dialysis fluid
Citrate
Albumin

Hypomagnesaemia in haemodialysis (HD) is associated with increased mortality risk: its relationship with dialysis fluid (DF).

Introduction: Low concentrations of magnesium (Mg) in blood have been linked to the development of diabetes, hypertension, arrhythmias, vascular calcifications and an increased risk of death in the general population and in haemodialysis patients. The composition of the dialysis fluid in terms of its magnesium concentration is one of the main determinants of magnesium in haemodialysis patients.

Objective: To study magnesium concentrations in haemodialysis patients, their predictive mortality rate and what factors are associated with hypomagnesaemia and mortality in haemodialysis.

Methods: Retrospective study of a cohort of prevalent haemodialysis patients followed up for two years. Serum magnesium was measured every six months. The analysis used the initial and average magnesium values for each patient, comparing patients with magnesium below the mean (2.1 mg/dl) with those with magnesium above the mean. During the follow-up, three types of dialysis fluid were used: type 1, magnesium 0.5 mmol/l; type 3, magnesium 0.37 mmol/l (both with acetate); and type 2, magnesium 0.5 mmol/l with citrate.

Results: We included 137 haemodialysis patients in the study, of which 72 were male and 65 were female, with a mean age of 67 (15) [26-95] years old. Of this group, 57 patients were diabetic, 70 were on online haemodiafiltration (OL-HDF) and 67 were on high-flow haemodialysis (HF-HD). The mean magnesium of the 93 patients with dialysis fluid type 1 was 2.18 (0.37) mg/dl. In the 27 patients with dialysis fluid type 3 it was 2.02 (0.42) mg/dl. And in the 17 with dialysis fluid type 2 it was 1.84 (0.24) mg/dl ($p = .01$). There was a pronounced direct relationship between Mg and P and albumin. After a mean follow-up of 16.6 (8.9) [3-24] months, 77 remained active, 24 had died and 36 had been transplanted or transferred. Patients with magnesium above than 2.1 mg/dl had a longer survival ($p = .008$). The survival of patients with the three types of dialysis fluid did not differ significantly (Log-Rank, $p = .424$). Corrected for blood magnesium, patients with dialysis fluid with citrate have better survival ($p = .009$). The COX regression analysis shows how age, serum albumin, magnesium, dialysis technique and type of dialysis fluid have an independent predictive mortality rate. **Conclusions:** Low serum magnesium levels have a greater association with an increased risk of mortality compared to high levels. The type of dialysis fluid affects the magnesium concentration and the risk of death.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Concentraciones bajas de magnesio (Mg) en sangre se han relacionado con el desarrollo de diabetes, hipertensión arterial, arritmias cardíacas e incluso con mayor riesgo de muerte, en población general¹⁻⁸. La ingesta de magnesio está inversamente relacionada con la incidencia del síndrome metabólico⁹.

El magnesio extracelular correspondería a un 1% del Mg corporal. El 99% estaría intracelular. Los valores normales en

suero serían 0,71-1,05 mmol/l (1,7-2,5 mg/dl), que se distribuyen: unido a proteínas el 33%, ionizado 62% y asociado a aniones complejos 5%¹⁰⁻¹². La magneemia [Mg] está parcialmente regulada, siendo su reservorio funcional el hueso.

La ingesta de Mg va asociada a la ingesta de los alimentos recomendados en una dieta sana^{11,12}. Un tercio del Mg ingerido se absorbería¹³. La absorción neta de Mg habitual sería de 100 mg al día, que se compensa con una eliminación renal de 100 mg/día, después de una reabsorción tubular de 2300 mg/día. En la insuficiencia renal el Mg sérico tiende a

augmentar por su menor eliminación renal, aunque se produce una disminución de su reabsorción tubular¹⁴.

En los pacientes en hemodiálisis (HD), sin una función renal residual significativa, la eliminación de Mg se produce durante las sesiones. Por tanto, su magnesemia va a depender de la ingesta, generalmente disminuida por el tipo de dietas recomendadas^{11,12} y de la dialisancia de Mg. La dialisancia del Mg depende de la efectividad de la HD, la K y de la concentración de Mg en el LD. Generalmente se suele dializar con una concentración de 0,5 mmol/l (1,2 mg/dl), con lo que la magnesemia se suele mantener alrededor de 2,3 y 2,4 mg/dl, pero con ese LD fijo existen pacientes con hipomagnesemia e hipermagnesemia. En esta situación también hay que tener en cuenta la toma de medicamentos con Mg en su composición¹⁵ o que interfieran con su absorción, como los prazoles¹².

En los pacientes en HD las concentraciones séricas de magnesio también se relacionan con la mortalidad¹⁶⁻²². Las arritmias cardíacas son una causa muy prevalente de muerte en pacientes en HD. La hipomagnesemia se asocia a alargamiento del QT y arritmias²³. La aparición concomitante de cambios en la kalemia y alcalosis metabólica puede potenciar sus efectos arritmógenos. Las muertes de causa cardiovascular son las más prevalentes entre los pacientes en HD. Las lesiones vasculares y su calcificación se asocian a mayor riesgo de muerte y son más frecuentes en los pacientes en HD. La magnitud de las calcificaciones vasculares en los pacientes en HD se relaciona inversamente con los niveles de magnesio²⁴. Incluso con la suplementación de Mg se ha logrado disminuir el engrosamiento de la pared arterial²⁵.

Para interpretar el significado de la asociación hipomagnesemia y mortalidad es fundamental conocer cuál es la causa de la hipomagnesemia. Una posibilidad es que se asocie a baja ingesta de Mg, malabsorción o en general a desnutrición. Otra posibilidad es que durante la hemodiálisis se produzca un mayor balance negativo de Mg no compensado por la ingesta.

Desde hace años venimos utilizando LD con citrato en lugar de acetato como estabilizante. Para una misma concentración de calcio en el LD, el balance de calcio en la HD es menor con citrato que con acetato²⁶⁻²⁹. Esto se debe al aumento del calcio asociado a citrato que difunde de la sangre al LD. Con el Mg sucede algo semejante que podría explicar la disminución de la magnesemia con el uso de LD con citrato³⁰.

Objetivo

Estudiar las concentraciones de magnesio en los pacientes en HD y su valor predictivo de mortalidad y qué factores se asocian a hipomagnesemia y mortalidad en hemodiálisis.

1/ Estudiar las concentraciones de magnesio en los pacientes en HD y su valor como predictor de mortalidad.

2/ Analizar si los pacientes con LD con citrato tienen niveles de Mg inferiores a los de acetato.

3/ Estudiar qué factores se asocian a la hipomagnesemia y mortalidad de HD.

Tabla 1 – Composición de los líquidos de diálisis utilizados

Tipo líquido de diálisis	Fórmula	Referencia	Na	Ca	Mg	K	Cl	Citrato	Acetato	Bicarbonato	Glucosa	Osmolaridad
	Unidades		mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mOsm/L
Tipo 1	Acetato Gambro®	G295	140	1,5	0,5	2	109	0	3	35	8,33	294
Tipo 1	Acetato FMC®	ACF 3A5	140	1,5	0,5	2	107	0	4	35	8,33	296
Tipo 2	Citrato Gambro®	CX 265 G	140	1,65	0,5	2	109,3	1	0	34	8,33	
Tipo 2	Citrasate®	303-C (A+B)	139,3	1,5	0,5	1,9	104,37	0,8	0,3	35	8,33	287,22
Tipo 3	Acetato Gambro®	G196	140	1,5	0,37	1,5	108	0	3	34	8,33	

Las 5 fórmulas se agrupan en 3 tipos de LD: tipo 1, magnesio de 0,5 mmol/l y tipo 3, Mg 0,37 mmol/l ambos con acetato y tipo 2, 0,5 mmol/l de Mg con citrato.
Ca: calcio; Cl: cloro; Glu: glucosa; K: potasio; Mg: magnesio; Na: sodio.

Material y métodos

Diseño

Estudio retrospectivo, que valora la supervivencia en una cohorte de pacientes prevalentes en HD en 2014 y seguidos durante 2 años, hasta el final de 2016. Se ha estudiado la mortalidad durante el seguimiento en función de parámetros: epidemiológicos y de comorbilidad de los pacientes; de las hemodiálisis, con especial énfasis en el tipo de líquido de diálisis y de laboratorio, con especial énfasis en el Mg.

Pacientes

Criterios de inclusión: se han incluido los pacientes prevalentes en HD de la Unidad del Hospital Universitario Infanta Leonor durante el año 2014. Pacientes en HD crónica, mayores de 18 años y con consentimiento informado para la utilización de sus datos.

Criterios de exclusión: pacientes con seguimiento menor de 3 meses o con menos de 3 sesiones de HD a la semana por tener función renal residual significativa.

Técnica de hemodiálisis

En la Unidad de HD se utilizan máquinas AK200us[®] y Artis[®] (Baxter) y ST5008 (Fresenius, FMC, Bad Homburg, Alemania). Todas las máquinas cuentan con dialisancia iónica (Diascan[®] u OCM[®]). Las máquinas están conectadas a la aplicación informática TSS[®], volcando automáticamente los datos de cada sesión. El líquido de diálisis es ultrapuro, definido por unos niveles de unidades formadoras de colonias/ml inferiores a 0,1 y niveles de endotoxinas inferiores a 0,03 UE/ml (Guía S.E.N.). Los pacientes se dializan 3 días por semana y un mínimo de 12 h semanales, salvo aquellos con una función renal residual significativa. Los dializadores son de alta permeabilidad con membranas sintéticas, con una superficie de entre 1,8 y 2,1 m². Los pacientes con reacciones adversas a esas membranas se dializan con triacetato de celulosa. Se utiliza el flujo sanguíneo máximo que permite el acceso vascular sin que la presión en línea arterial baje de - 220 mmHg. Las técnicas de diálisis son: hemodiafiltración on-line (HDF-OL) y HD de alto flujo (HD-HF).

Durante el seguimiento se han utilizado 5 fórmulas de líquido de diálisis (LD), que se han agrupado en tres tipos: tipo 1, magnesio de 0,5 mmol/l y tipo 3, Mg 0,37 mmol/l ambos con acetato y tipo 2, 0,5 mmol/l de Mg con citrato. Su composición completa se especifica en la [tabla 1](#).

Parámetros estudiados

Se analizaron: edad, sexo, enfermedad de base, comorbilidad, técnica de diálisis. HDF-OL/HD-HF y Kt.

Parámetros bioquímicos: sodio (Na), potasio (K), magnesio (Mg), calcio total (Ca t) e iónico (Ca + +), fósforo (P) y hormona paratiroidea (PTH). El pH se determinó por potenciometría, la pCO₂ por electrodo de Sveringhaus, la pO₂ por amperometría y el Ca + + por electrodo selectivo de iones (ISE). Las determinaciones bioquímicas se determinaron con un autoanalizador

(ADVIA[®] 2400 Chemistry System, Bayer). Las determinaciones de PTH se realizaron por quimioluminiscencia, mediante el sistema ADVIA CENTAUR de Bayer.

Cada 6 meses se determina el Mg. Se utiliza el Mg inicial y la media de las determinaciones en cada paciente.

Se recogió la información sobre si el paciente estaba o no en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPP).

Evolución

Los pacientes han sido seguidos hasta el final de 2016, anotándose si seguían activos, se habían trasplantado, perdido en el seguimiento o fallecido.

Estadística

Las variables continuas normales se expresan como la media y la desviación típica. La única variable con una distribución no normal ha sido la proteína C reactiva (PCR), Z de Kolmogorov-Smirnov y mediante Log ha sido posible transformarla en normal y así se expresa.

En los análisis estadísticos se ha utilizado la primera concentración sérica de Mg prediálisis determinada en cada paciente a su inclusión en el estudio. También se ha valorado la media de las determinaciones de Mg en cada paciente.

La variable concentración sérica de Mg prediálisis se ha categorizado en baja y alta, utilizando como punto de corte la media de los valores de la población, 2,1 mg/dl.

Para comparar las diferencias de las variables analíticas según los tipos de LD se ha utilizado el análisis de varianza, de un paso, después de realizar el test de Levene.

Se han aplicado correlaciones bivariadas, tipo Pearson, después de comprobar que las variables eran normales.

Se han calculado las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y comparado los factores con la prueba de log rank (Mantel-Cox). Para dilucidar la asociación entre los factores y determinar los que influyen en la mortalidad de forma independiente se ha utilizado la regresión de Cox, por pasos (stepwise).

Se ha considerado como significativo una $p < 0,05$. Se ha utilizado como paquete estadístico el SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, EE. UU.).

Resultados

Se han incluido en el estudio 137 pacientes en hemodiálisis, 72 hombres y 65 mujeres, con una edad media de 67¹⁵ años, entre 26 y 95 años. Respecto a la etiología de la ERC en un 32,8% eran diabéticos; 16,1% glomerulonefritis; 11,7% de causa vascular; 7,3% nefritis tubulointersticiales; 5,8% enfermedad poliquística del adulto; 9,5% otras nefropatías y 16,8% de causa no filiada. En el momento del estudio 57 pacientes eran diabéticos.

En la [tabla 2](#) se aportan los datos del control analítico basal. La media del Mg inicial de los pacientes era de 2,1 (0,39) mg/dl. El Mg sérico se determinó en 578 ocasiones en los 137 pacientes, entre 1 y 5 veces por paciente durante el seguimiento. La media del Mg medio de cada paciente es 2,07 (0,34), entre 1,2

Tabla 2 – Analítica inicial (basal)

N = 137	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Mg mg/dl	2,1059	0,38735	1,20	3,70
Ca t. mg/dl	8,5626	0,85173	6,20	11,10
Ca + + mmol/l	1,1656	0,11579	0,72	2,17
P mg/dl	4,7316	1,46053	1,20	9,00
PTH pg/ml	442,3605	299,11870	36,00	1555,00
25-OH VitD ng/ml	20,9106	7,41629	6,50	37,90
Bicarbonato mmol/l	21,7543	3,28365	14,20	33,40
Albúmina g/dl	3,0243	0,59597	1,20	4,00
Prot.C react. mg/l	2,9105	4,52759	0,10	22,86

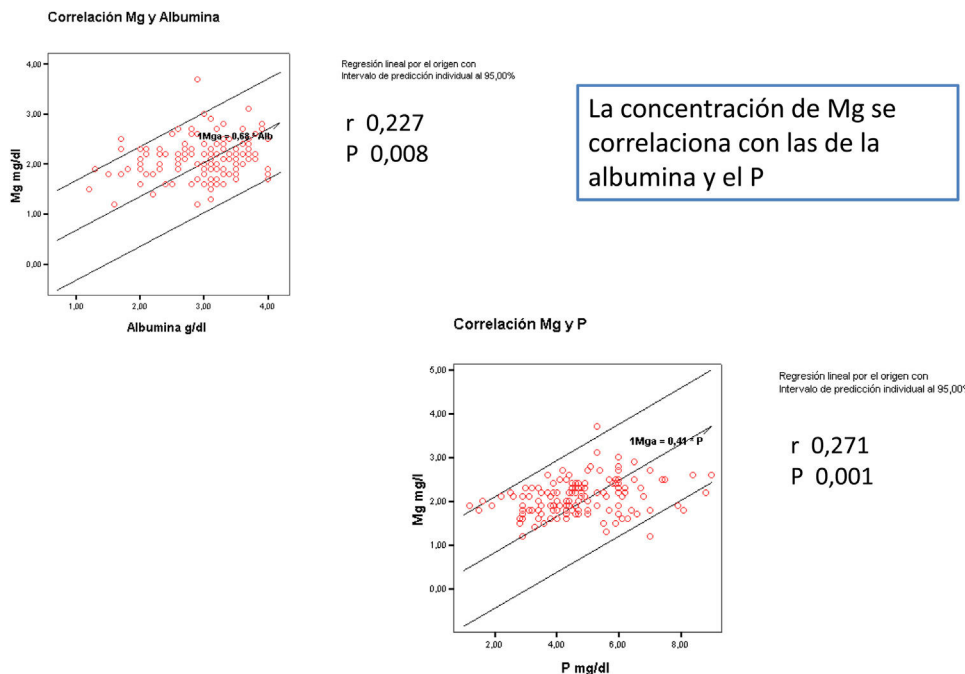


Figura 1 – La concentración de Mg se correlaciona con las de la albúmina y el P.

y 3,75 mg/dl. El Mg inicial no difiere significativamente del Mg medio.

El Mg se relaciona de forma directa significativa con el P y con la albúmina (fig. 1).

El 67,9% de los pacientes, 93, se dializaron con un LD (tipo 1) con acetato y 0,5 mmol/l de Mg; 17 pacientes, 12,4% con LD con citrato y 0,5 mmol/l de Mg (tipo 2) y 27 pacientes, el 19,7% con acetato y 0,37 mmol/l de Mg (tipo 3). El Mg medio de los 93 pacientes con LD tipo 1 era: 2,18 (0,37) mg/dl, en 27 con el tipo 3: 2,02(0,42) mg/dl y los 17 con tipo 2: 1,84(0,24) mg/dl ($p=0,01$) (tabla 3).

Los pacientes en tratamiento con IBP, 102, 74%, tenían un Mg no diferente de los 35 que no lo tomaban.

Después de un seguimiento medio de 16^{8,9} [3-24] meses, 77 seguían activos, 24 habían fallecido y 36 se habían trasplantado o se habían trasladado. Los pacientes con un Mg superior a 2,1 mg/dl tienen una supervivencia mayor que los de menor Mg (fig. 2). La supervivencia de los pacientes con los tres tipos de LD no difería significativamente, Log-Rank, $p=0,424$ (fig. 3). Si corregimos por la magnesemia el efecto del tipo de LD sobre la mortalidad, los pacientes con citrato, LD tipo 2, tienen mejor supervivencia que los que se dializan con acetato (fig. 4).

En la tabla 4 se observa cómo la edad, albúmina, Mg, técnica de diálisis y tipo de LD tienen valor predictivo de mortalidad independiente.

Discusión

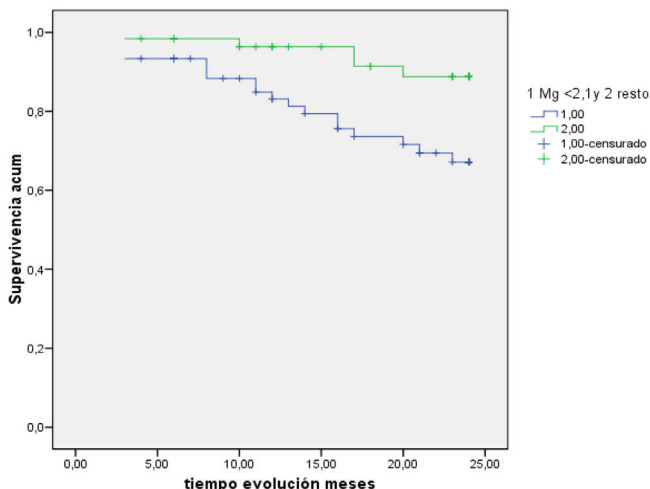
Concentraciones séricas de Mg y mortalidad en HD

En este estudio los pacientes en hemodiálisis con concentraciones de magnesio sérico por encima de la media tienen una supervivencia mejor que los que están por debajo. En trabajos anteriores se ha observado un resultado similar¹⁶⁻²². En estos estudios se comparan los pacientes divididos en dos o tres categorías según sus concentraciones de Mg. Los pacientes con mejor pronóstico son los que tienen un Mg alto. En el trabajo de Ishimura et al.¹⁶ el punto de corte está en 2,77 mg/dl de Mg. En un trabajo en pacientes no diabéticos el punto de corte 2,5 mg/dl, mayor que el 2,1 de nuestro estudio²⁰. En este estudio la concentración media de Mg es más baja que en otros probablemente por utilizar en algunos pacientes LD con Mg bajo o con

Tabla 3 – Analítica prehemodiálisis según el tipo de líquido de diálisis		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		F	Sig.
						Límite inferior	Límite superior		
Mg	Acetato 0,5	93	2,1785	0,37441	0,03882	2,1014	2,2556	6,937	0,001
	Citrato	17	1,8353	0,24480	0,05937	1,7094	1,9612		
	Acetato bajo	27	2,0231	0,42361	0,08308	1,8520	2,1942		
	Total	137	2,1059	0,38735	0,03321	2,0402	2,1716		
Cat	Acetato 0,5		8,5912	0,77827	0,08158	8,4291	8,7533	0,393	0,676
	Citrato		8,3800	0,95109	0,24557	7,8533	8,9067		
	Acetato bajo		8,5680	1,05187	0,21037	8,1338	9,0022		
	Total		8,5626	0,85173	0,07442	8,4154	8,7098		
Ca + +	Acetato 0,5		1,1813	0,12280	0,01287	1,1557	1,2069	5,059	0,008
	Citrato		1,0871	0,02823	0,00685	1,0725	1,1016		
	Acetato bajo		1,1617	0,10602	0,02164	1,1169	1,2064		
	Total		1,1656	0,11579	0,01008	1,1457	1,1855		
P	Acetato 0,5		4,6548	1,48254	0,15373	4,3495	4,9602	2,815	0,063
	Citrato		4,5412	0,96505	0,23406	4,0450	5,0374		
	Acetato bajo		5,1308	1,61933	0,31758	4,4767	5,7848		
	Total		4,7316	1,46053	0,12524	4,4839	4,9793		
PTH	Acetato 0,5		440,8200	343,63986	48,59802	343,1586	538,4814	6,937	0,001
	Citrato		544,5625	223,08383	55,77096	425,6895	663,4355		
	Acetato bajo		364,4500	203,08813	45,41189	269,4018	459,4982		
	Total		442,3605	299,11870	32,25480	378,2293	506,4916		
Bic	Acetato 0,5		21,9854	3,36721	0,35692	21,2761	22,6947	0,393	0,676
	Citrato		20,3563	2,54741	0,63685	18,9988	21,7137		
	Acetato bajo		21,8292	3,28957	0,67148	20,4401	23,2182		
	Total		21,7543	3,28365	0,28911	21,1822	22,3263		
Alb	Acetato 0,5		2,9441	0,61086	0,06334	2,8183	3,0699	5,059	0,008
	Citrato		3,1529	0,53282	0,12923	2,8790	3,4269		
	Acetato bajo		3,2269	0,53408	0,10474	3,0112	3,4426		
	Total		3,0243	0,59597	0,05110	2,9232	3,1253		

Las 5 fórmulas se agrupan en 3 tipos de LD: tipo 1 (acetato 0,5), magnesio de 0,5 mmol/l y tipo 3 (acetato bajo), Mg 0,37 mmol/l ambos con acetato y tipo 2 (citrato), 0,5 mmol/l de Mg con citrato. Albúmina g/dl; Bicarbonato mmol/l; Ca + + mmol/l; Ca total mg/dl; Mg mg/dl; P mg/dl; PTH pg/ml.
En negrita, cifras estadísticamente significativas, p<0,05.

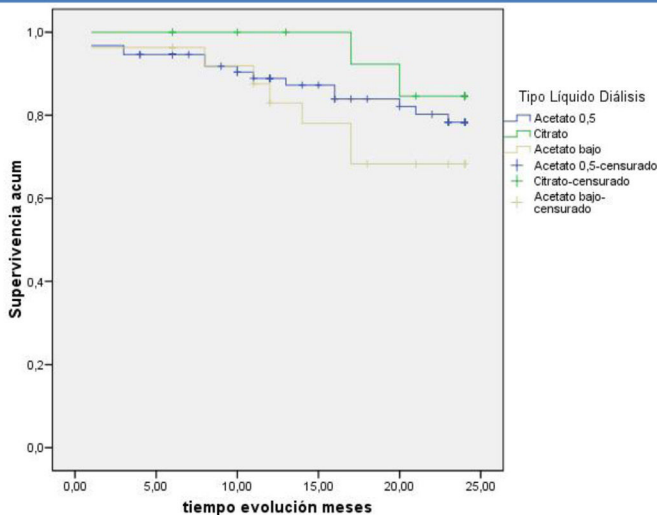
Función de supervivencia de los pacientes en HD según que el Mg fuera inferior o superior a 2,1 mg/dl: Los pacientes con mayor Mg tenían mejor supervivencia.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,085	1	,008
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Mg alto/bajo.			

Figura 2 – Función de supervivencia de los pacientes en HD según que el Mg fuera inferior o superior a 2,1 mg/dl: los pacientes con mayor Mg tenían mejor supervivencia.

Función de supervivencia de los pacientes en HD según el tipo de LD: No diferencias significativas.



Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,717	2	,424
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de LD-ac-citra-Mgbajo.			

Figura 3 – Función de supervivencia de los pacientes en HD según el tipo de LD: sin diferencias significativas.

citrato. A partir de ese momento no se ha vuelto a utilizar Mg bajo y se ha pedido un LD con mayor Mg para algunos pacientes con acetato y para todos los que están con citrato.

La mejor supervivencia de los pacientes con Mg altos en HD se ha asociado con un estado nutricional mejor, con concentraciones de albúmina, triglicéridos, fósforo mayores y menores de PCR¹⁹ y con un menor grado de inflamación^{18,22,31}.

Función de supervivencia con los tres tipos de LD corregidos para la magnesemia: ¿El efecto positivo del LD sin acetato es contrarrestado por la hipomagnesemia?

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		Cambio desde el paso anterior		Cambio desde el bloque anterior	
	Chi-cuadrado	gl Sig.	Chi-cuadrado	gl Sig.	Chi-cuadrado	gl Sig.
207,004	11,720	3 ,008	11,514	3 ,009	11,514	3 ,009

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 218,517

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

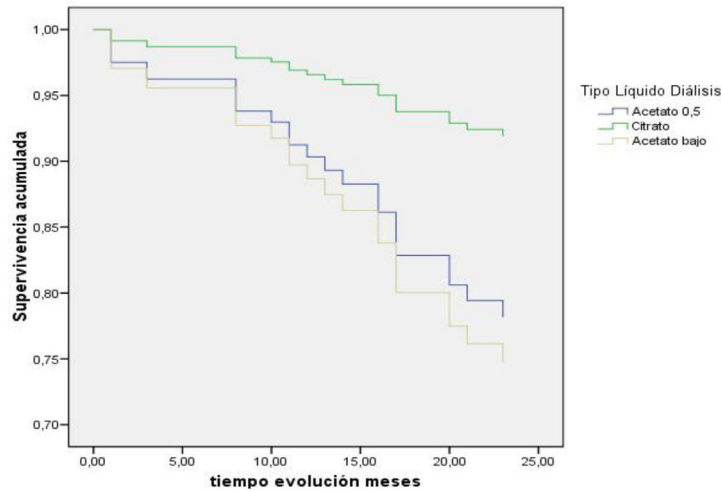


Figura 4 – Función de supervivencia con los tres tipos de LD corregidos para la magnesemia: ¿el efecto positivo del LD sin acetato es contrarrestado por la hipomagnesemia?

Tabla 4 – Análisis de de supervivencia de COX: puntuación global: gl 9, chi cuadrado 31,098; p = 0,00

	Media	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Edad	67,274	0,058	0,021	7,564	1	0,006	1,059	1,017	1,103
Sexo (H/M)	0,548	0,468	0,469	0,995	1	0,319	1,597	0,636	4,009
Diabetes (sí/no)	0,573	0,599	0,524	1,305	1	0,253	1,820	0,651	5,084
Mg mg/dl	2,117	-1,795	0,701	6,560	1	0,010	0,166	0,042	0,656
P mg/dl	4,673	0,311	0,178	3,045	1	0,081	1,364	0,962	1,934
Alb g/dl	3,001	-0,836	0,371	5,070	1	0,024	0,434	0,209	0,897
LD (tipo1,2,3)				4,616	2	0,099			
LD (tipo 1)	0,702	-0,176	0,493	0,128	1	0,720	0,838	0,319	2,201
LD (tipo 2)	0,113	-1,758	0,829	4,498	1	0,034	0,172	0,034	0,875
Técnica HDF-OL/HD	0,508	0,938	0,470	3,976	1	0,046	2,555	1,016	6,425

En negrita, cifras estadísticamente significativas, p<0,05.

Yu et al.²² observan que las concentraciones séricas de albúmina, urea, creatinina y ácido úrico eran mayores en los pacientes con hipermagnesemia y la PCR y la lipoproteína A más bajas.

En el trabajo de Mizuiri et al.³¹ el Mg pierde su valor predictivo de mortalidad independiente al incluir la albúmina, lo que significaría para los autores que su papel se englobaría en el estado nutricional del paciente. En nuestro estudio el Mg mantiene su valor predictivo de mortalidad al mismo tiempo que lo hace la albúmina, sugiriendo algún otro efecto beneficioso a parte del estado de nutrición, como podría ser las calcificaciones vasculares y arritmias cardíacas.

¿Por qué algunos pacientes en HD mantienen un Mg sérico mayor que otros?

En algunos de los trabajos anteriores se deduce que un mejor estado nutricional se relaciona con niveles mayores de Mg. La ingesta de Mg va asociada a la de los alimentos recomendados en una dieta sana^{11,12}. La ingesta de Mg estaría actualmente disminuyendo y sería insuficiente para mantener magnesemias que prevengan enfermedades¹¹. La dieta que se suele recomendar a los pacientes con ERC, con o sin HD, se centra en el K, P y proteínas y no en el Mg, siendo su contenido, con frecuencia, bajo en este elemento. Una ingesta adecuada y suficiente contribuirá a niveles mayores de Mg y a un mejor estado nutricional.

En otros estudios la mayor concentración de Mg sérico se debía al tratamiento con OMg¹⁹. El tratamiento con captadores del P con Mg podría contribuir a mayores niveles de Mg^{15,32}. En otros trabajos la menor concentración de Mg se asocia al tratamiento con fármacos IBPP³³⁻³⁵. En nuestro caso no aparece la asociación Mg-IBPP, probablemente porque se enmascara con las menores concentraciones de Mg inducidas por algunos LD.

En los pacientes en HD la concentración de Mg en el LD y la presencia de acetato o citrato, serían determinantes del Mg sérico como se observa en nuestros datos o al aumentar la concentración de Mg en el LD³⁶.

En los pacientes en diálisis la relación Mg iónico/Mg total está disminuida. Esto es, valores «normales» de magnesio en población general pueden ser indicativo de hipomagnesemia real³⁷. Lo que sería otro argumento más para subir el magnesio del LD. Las alteraciones en el equilibrio ácido-base podrían influir en la fracción libre del magnesio.

Los síntomas por hipermagnesemia aparecen por encima de 1,5 mmol/l (3,6 mg/dl); por encima de 2,5 mmol/l aparece arreflexia y por encima de 4,5 mmol/l parada respiratoria o cardíaca. Se deben prevenir y evitar esos niveles, que generalmente aparecen en intoxicaciones agudas por contaminación del LD³⁸ o por la ingesta masiva de la sal de Epsom³⁹. En el tratamiento de la eclampsia los límites terapéuticos estarían entre 2,06 y 3,7 mmol/l⁴⁰.

Efectos del Mg que pueden influir en el pronóstico del paciente en HD

Al igual que en la población general, la asociación Mg sérico con mortalidad se ha descrito también en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no en diálisis^{41,42}. Los niveles séricos bajos de Mg y la baja ingesta de magnesio con la dieta se asociarían a un aumento de la incidencia de ERC y de su progresión a la ERC avanzada⁴². Esto se podría deber a la asociación del Mg con otros factores de progresión de la ERC y también a efectos directos a través de la disfunción endotelial y las calcificaciones vasculares.

El tratamiento con HD sumaría otros factores:

Se ha descrito una relación entre el número de hipotensiones y la hipomagnesemia⁴³. Las hipotensiones en diálisis son un determinante de morbimortalidad.

Está probado el papel del Mg en modelos de inflamación en animales⁴⁴. La relación inversa entre la PCR y el Mg sugiere esa relación en pacientes en HD¹⁸. La hipomagnesemia sería otro de los factores implicados en el estado inflamatorio crónico de los pacientes en HD.

En modelos animales, como en ratas urémicas, el aumento de la ingesta de Mg reduce la mortalidad, al tiempo que disminuyen las calcificaciones vasculares⁴⁵. El inicio de la calcificación mediante el complejo Ca-PL-PO₄ es dependiente de la proporción Mg/Ca en el tejido calcificante⁴⁶. El Mg inhibiría la calcificación de las células musculares lisas de los vasos inducidas por la hiperfosfatemia, impidiendo la maduración de las partículas de calciproteína⁴². El riesgo de mayor mortalidad asociado a la hiperfosfatemia se atenuaría ante concentraciones altas de Mg⁴⁷. El Mg sérico sería un predictor independiente de la no progresión de las calcificaciones vasculares⁴⁸. El incremento del Mg en el LD de 1,0 a 2,0 mEq/l disminuye el ritmo de calcificación en pacientes en HD⁴⁹.

- El Mg es capaz de modular a la PTH pero con una potencia menor que el Ca. La hipermagnesemia se podría asociar a niveles menores de PTH⁵⁰. Una discreta hipermagnesemia se asociaría a un riesgo menor de fracturas en los pacientes en HD⁵¹. El Mg siempre ha sido el gran olvidado de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral⁵².

- Los cambios del Mg junto a los del K y Ca se asocian a la prolongación del QT y a la aparición de arritmias cardíacas^{53,54}. Las arritmias cardíacas graves son una importante causa de mortalidad en HD.
- Concentraciones altas del Mg sérico se relacionarían con una mejor respuesta a la eritropoyetina (EPO)⁵⁵. El índice de respuesta a la eritropoyetina es un marcador pronóstico.
- La función muscular estaría alterada en pacientes en HD con hipomagnesemia⁵⁶.
- Todos estos efectos del déficit de Mg podrían explicar la relación Mg y mortalidad en los pacientes en HD.

El líquido de diálisis (LD) y su influencia en el Mg y en la mortalidad en HD

El acetato en el LD, en las concentraciones que se utilizan habitualmente en la práctica clínica, 3-4 mmol/l, aumenta el estrés oxidativo, las citocinas proinflamatorias y la síntesis de óxido nítrico y puede actuar como coadyuvante de los otros estímulos proinflamatorios a los que están sometidos los pacientes urémicos en HD⁵⁷. La eliminación del acetato en la HD podría mejorar la supervivencia en los pacientes en HD, al menos en los mayores de 70 años⁵⁸. Los LD con citrato (LDC) no producen esta activación, por lo que podrían ser una alternativa en la clínica. La diálisis con citrato produce de forma aguda menor alcalemia posdiálisis y modifica de forma significativa el Ca, el Mg y la PTH^{30,59}. El LDC tiene un impacto positivo sobre la tolerancia hemodinámica³⁰. El citrato en el LD provoca un balance negativo de Ca y Mg²⁶⁻²⁹, por lo que podría inducir en algunos pacientes hipomagnesemia³⁰. El efecto beneficioso de la retirada del acetato por el citrato se podría ver contrarrestado por la aparición de hipomagnesemia. En este trabajo los tres tipos de LD no influyen de forma significativa en la mortalidad, pero cuando el LD con citrato se asocia con otras variables y se corrige por la magnesemia se asocia a mejor supervivencia. En el LDC, CX 265 G (tabla 1) se ha aumentado la concentración del Ca a 1,65 mmol/l para contrarrestar el menor balance de Ca con citrato, igual habría que hacer con el Mg, que por lo menos debería aumentarse a 0,75 mmol/l. Esto también sería válido para algunos pacientes con LD con acetato; Schmaderer et al.³⁶ al aumentar el Mg en el LD a 0,75 mmol/l mejoran la mortalidad cardiovascular. La utilización rutinaria de 0,5 mmol/l de Mg en el LD con acetato provocaría en la mayoría de los pacientes una lenta disminución del Mg sérico⁶⁰.

Limitación de este estudio

El número de pacientes reclutados es bajo por ser un estudio unicéntrico. Este número reducido de pacientes ha dificultado incluir más variables en el modelo de regresión, aunque al estar todos los pacientes tratados con unas pautas iguales reduce el significado de esa limitación.

Conclusiones

Las concentraciones de Mg sérico prediálisis por encima de 2,1 mg/dl se asocian a menor mortalidad que las concentraciones menores.

Los líquidos de diálisis con Mg 0,37 mmol/l y acetato y con Mg 0,5 mmol/l y citrato se asocian a magnesemias bajas.

Los LD con citrato y Mg 0,5 mmol/l deplecionan al paciente de Mg y de esta forma se contrarresta el posible efecto beneficioso del LD con citrato.

Hipótesis (futuros estudios)

Se postula que el contenido de Mg en el LD debería ser > de 0,5 mmol/l en algunos pacientes.

En el LD con citrato el Mg podría ser de 0,75 mmol/l.

Hipótesis 1: una concentración mayor de 0,5 mmol/l de Mg en el LD con citrato podrían mejorar los resultados clínicos con este tipo de estabilizante en HD.

Hipótesis 2: algunos pacientes con Mg bajos se podrían beneficiar de una concentración mayor de 0,5 mmol/l de Mg en el LD con acetato.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:927-40.
- Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Neph.* 2007;2:366-73.
- Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2007;262:208-14.
- Resnick LM, Oparil S, Chait A, Haynes RB, Kris-Etherton P, Stern JS, et al. Factors affecting blood pressure response to diet: the Vanguard study. *Am J Hypertens.* 2000;13:956-65.
- Touyz RM. Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci.* 2004;9:1278-93.
- Agus MS, Agus ZS. Cardiovascular actions of magnesium. *Critical Care Clin.* 2001;17:175-86.
- Kaye P, O'Sullivan I. The role of magnesium in the emergency department. *Emerg Med J.* 2002;19:288-91.
- Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care.* 2017;42:69-77.
- He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, van Horn L, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation.* 2006;113:1675-82.
- Del Giorno R, Riva H, Donato G, Gabutti L. Ionized and total serum magnesium in hemodialysis: predictors and variability. A longitudinal cross-sectional study. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2018;22:620-8.
- 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.
- Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med.* 2003;24:27-37.
- Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest.* 1991;88:396-402.
- Massry SG. Magnesium homeostasis in patients with renal failure. *Contrib Nephrol.* 1984;38:175-84.
- De Francisco AL, Belmar L, Piñera C, Kislikova M, Seras M, Serrano M, et al. Effect of calcium acetate/magnesium carbonate in the treatment of hyperphosphataemia in dialysis patients in real clinical practice One year follow up. *Nefrologia.* 2014;34:617-27.
- Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnesium Research.* 2007;20:237-44.
- 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;66:1056-66.
- Selim GN, Spasovski G, Tozija L, Georgievska-Ismail L, Zafirova-Ivanovska B, Masin-Spasovska J, et al. Hypomagnesemia and cause-specific mortality in hemodialysis patients: 5-year follow-up analysis. *Int J Artif Organs.* 2017;40:542-9.
- Tamura T, Unagami K, Okazaki M, Komatsu M, Nitta K. Serum magnesium levels and mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2019;47Suppl:1-7.
- Shimohata H, Yamashita M, Ohgi K, Tsujimoto R, Maruyama H, Takayasu M, et al. The relationship between serum magnesium levels and mortality in non-diabetic hemodialysis patients: A 10-year follow-up study. *Hemodial Int.* 2019;23:369-74.
- Wu L, Cai K, Luo Q, Wang L, Hong Y. Baseline serum magnesium level and its variability in maintenance hemodialysis patients: associations with mortality. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44:222-32.
- Yu L, Li H, Wang SX. Serum magnesium and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):31-6.
- Gussak I, Gussak HM. Sudden cardiac death in nephrology: focus on acquired long QT syndrome. *NDT.* 2007;22:12-4.
- Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, Shioi A, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology.* 2007;68:222-7.
- Turgut F, Kanbay M, Rusen Metin M, Uz E, Akcay A, Covic A. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2008;40:1075-82.
- Perez-Garcia R, Albalade M, Sequera P, Ortega M. Calcium mass balance with citrate dialysate is lower than with acetate. *Nefrologia.* 2017;37:109-10.
- Steckiph D, Bertucci A, Petraldo M, Baldini C, Calabrese G, Gonella M. Calcium mass balances in on-line hemodiafiltration using citrate-containing acetate-free and regular dialysis concentrates. Abstract ERA-EDTA Congress. 2013;7.
- Nilsson LG, Sternby J, Grundström G, Alquist M. Citrate dialysis fluid and calcium mass balance. Abstract ERA-EDTA Congress. 2013.
- Grundström G, Christensson A, Alquist M, Nilsson LG, Segelmark M. Replacement of acetate with citrate in dialysis

- fluid: a randomized clinical trial of short term safety and fluid biocompatibility. *BMC Nephrology*. 2013;14:216-25.
30. De Sequera Ortiz P, Pérez-García R, Molina Nuñez M, Muñoz González RI, Álvarez Fernández G, Mérida Herrero E, et al., en representación del grupo del estudio ABC-treat; Grupo del estudio ABC-treat Prospective randomised multicentre study to demonstrate the benefits of haemodialysis without acetate (with citrate): ABC-treat Study. *Acute effect of citrate. Nefrologia*. 2019;39:424-33.
 31. Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, Naito T, Ono K, Tanji C, et al. Hypomagnesemia is not an independent risk factor for mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51:1043-52.
 32. 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;40:193-201.
 33. Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitor use and magnesium concentrations in hemodialysis patients: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE* |. 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0143656.
 34. Ago R, Shindo T, Banshodani M, Shintaku S, Moriishi M, Masaki T, et al. Hypomagnesemia as a predictor of mortality in hemodialysis patients and the role of proton pump inhibitors: A cross-sectional, 1-year, retrospective cohort study. *Hemodial Int*. 2016;20:580-8.
 35. De Francisco ALM, Varas J, Ramos R, Merello JI, Canaud B, Stuard S, et al. Optimizing Results in Dialysis (ORD) group Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Mortality in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep*. 2017;3:374-84.
 36. Schmaderer C, Braunisch MC, Suttman Y, Lorenz G, Pham D, Haller B, et al. Reduced mortality in maintenance haemodialysis patients on high versus low dialysate magnesium: A Pilot Study. *Nutrients*. 2017;9:926-35.
 37. Sakaguchi Y, Hamano T, Kubota K, Oka T, Yamaguchi S, Matsumoto A, et al. Anion gap as a determinant of ionized fraction of divalent cations in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:274-81.
 38. Chakurkar VV, Gade PS, Godbole AV, Wadia FF, Lobo VA. Inadvertently high dialysate magnesium causing weakness and nausea in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2019, doi: 10.1111/hdi.12763.
 39. 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;9:413-5. Fall; doi: 10.22088/cjim.9.4.413.
 40. Barbosa FT 1, Barbosa LT, Jucá MJ, Cunha RM. Applications of magnesium sulfate in obstetrics and anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:104-10.
 41. Xiong J, He T, Wang M, Nie L, Zhang Y, Wang Y, 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;32:791-802.
 42. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Magnesium and progression of chronic kidney disease: Benefits beyond cardiovascular protection? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:274-80.
 43. Elsharkawy MM, Ablá M, Youssef AM, Zayoon MY. Intradialytic changes of serum magnesium and their relation to hypotensive episodes in hemodialysis patients on different dialysates. *Hemodial Int*. 2006;10Suppl:S16-23.
 44. Mazur A, Maier JAM, Edmond Rock E, Gueux E, Nowacki c W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications/T Arch Biochem Biophys. 2007;458:48-56.
 45. Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodriguez-Ortiz ME, Raya AI, Lopez I, Pineda C, et al. Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2017;92:1084-99.
 46. Boskey AL, Posner AS. Effect of magnesium on lipid-induced calcification: An in vitro model for bone mineralization. *Calcif. Tissue Int*. 1980;32:139-43.
 47. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Effects of magnesium on the phosphate toxicity in chronic kidney disease: Time for Intervention Studies. *Nutrients*. 2017;9:112-23, doi:10.3390/nu9020112.
 48. Tzanakis IP1, Stamataki EE, Papadaki AN, Giannakis N, Damianakis NE, Oreopoulos DG. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2199-205.
 49. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Pasch A, Brandt L. The effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease: A randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1373-80.
 50. Navarro JF, Mora C, Jiménez A, Torres A, Macía M, García J. Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:43-8.
 51. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I. Magnesium and risk of hip fracture among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:991-9.
 52. Lorenzo V, Rodríguez Portillo M, Pérez-García R, Cannata JB. De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la enfermedad renal crónica: evolución de un concepto. *Nefrología*. 2007;27:527-33.
 53. Tumlin JA, Roy-Chaudhury P, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D, et al., and on behalf of the MiD investigators and Committees. Relationship between dialytic parameters and reviewer confirmed arrhythmias in hemodialysis patients in the monitoring in dialysis study. *BMC Nephrology*. 2019;20:80-93.
 54. Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, Jaar BG, Sozio SM, Kao WHL, et al. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study. *BMC Nephrology*. 2019;20:133-44.
 55. Yu L, Song J, Lu X, Zu Y, Li H, Wang S. Association between Serum Magnesium and Erythropoietin Responsiveness in Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44:354-61.
 56. Okazaki H, Ishimura E, Okuno S, Norimine K, Yamakawa K, Yamakawa T, et al. Significant positive relationship between serum magnesium and muscle quality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res*. 2013;26:182-7.
 57. Pérez-García R, Ramírez Chamond R, de Sequera Ortiz P, Albalade M, Puerta Carretero M, Ortega M, et al. Citrate dialysate does not induce oxidative stress or inflammation in vitro as compared to acetate dialysate. *Nefrologia*. 2017;37:630-7.
 58. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, Yuan W, Kolko A, Monnet E, et al. Improved survival associated with acetate-free haemodialysis in elderly: a registry-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1560-8.
 59. Šafránek R, Moučka P, Vávrová J, Palička V, Pavlíková L, Sulková SD. Changes of serum calcium magnesium and parathyroid hormone induced by hemodialysis with citrate-enriched dialysis solution. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40:13-21.
 60. Leenders NHJ, van Ittersum FJ, Hoekstra T, Hoenderop JGJ, Vervloet MG. Routine hemodialysis induces a decline in plasma magnesium concentration in most patients: a prospective observational cohort study. *Sci Rep*. 2018;8:10256.