

SULFATO DE MAGNESIO: ¿UNA PANACEA?

**CILIA ABAD, SANDY PIÑERO, TERESA PROVERBIO,
FULGENCIO PROVERBIO y REINALDO MARÍN**

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el cuerpo y el segundo en importancia, después del potasio, dentro de la célula (Gums, 2004). Se encuentra distribuido ampliamente por el organismo, encontrándose 60-65% del total en el hueso, ~27% en el músculo, 6-7% en otras células y ~1% en el líquido extracelular. En el plasma se puede encontrar (Aranda *et al.*, 2000) bien sea libre (55%), acomplejado (13%) o unido a proteínas (32%). Es complejo medir el Mg, tanto el intracelular como el que se encuentra en el tejido óseo, y se sabe que cambios en el Mg extracelular se reflejan en el compartimiento óseo, más no en el Mg intracelular (Levine y Coburn, 1984).

La fuente principal de Mg es la dieta, encontrándose el ión principalmente en cereales, germen de trigo, nueces, almendras, mery, granos enteros, pescado, camarones, y diversos vegetales, especialmente los de hoja verde (Firshein, 1999; Levine y Coburn, 1984). El 90% del Mg ingerido se absorbe en el intestino delgado, el resto en

el estómago e intestino grueso. Se conoce la existencia de dos sistemas de transporte intestinal para este catión: uno mediado por transportadores y saturable a bajas concentraciones (2-4mEq/l), y otro, un sistema de difusión simple que tiene lugar a altas concentraciones (MacIntyre y Robinson, 1969; Shills, 1988). Diversos estudios metabólicos reflejan que, en condiciones normales, la proporción de Mg que se absorbe oscila entre 45 y 70% del ingerido (Aranda *et al.*, 2000).

La vía más importante de excreción del Mg es la digestiva, con variaciones según la ingesta. Las pérdidas endógenas son difíciles de cuantificar, aunque se conoce la existencia de pérdidas a través de la bilis, jugo intestinal y pancreático. La tercera parte del Mg que entra en el organismo por la dieta se excreta por la orina, siendo mínima la cantidad excretada por esta vía cuando la ingesta es deficiente (Aranda *et al.*, 2000; Levine y Coburn, 1984).

El riñón representa un órgano fundamental para la homeostasis de este catión, que es libremente filtra-

do por el glomérulo. La mayoría del Mg filtrado (~95-97%) es reabsorbido, de tal modo que sólo un 3-5% es excretado. Entre 20 y 30% del Mg filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, siendo en el tramo ascendente del asa de Henle donde se produce la mayor reabsorción (50-60%) del mismo (Aranda *et al.*, 2000; Levine y Coburn, 1984).

Algunas Funciones Fisiológicas del Magnesio

Entre las funciones fisiológicas más importantes del Mg (Aranda *et al.*, 2000; Iannello y Belfiore, 2001) se encuentran:

- En el conjunto neuromuscular, el Mg interviene tanto en la excitabilidad neuronal como en la muscular.
- En el sistema cardiovascular, a nivel de corazón este ión afecta la contractibilidad y, además, se ha descrito que posee efecto cardioprotector, antihipóxico y antiisquémico. A nivel del sistema circulatorio el Mg protege las paredes de los

PALABRAS CLAVE / Sulfato de Magnesio / Usos Terapéuticos

Recibido: 05/04/2005. Aceptado: 22/07/2005.

Cilia Abad. Licenciada en Bioanálisis, Universidad de Carabobo, Venezuela. Estudiante de Doctorado en Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). e-mail: cabad@ivic.ve

Sandy Piñero. Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela. Profesional de Apoyo a la Investigación, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), IVIC, Venezuela. e-mail: spinero@ivic.ve

Teresa Proverbio. Técnico Químico, Escuelas Latinoamericanas de Química. Técnico de Apoyo a la Investigación, CBB-IVIC, Venezuela. e-mail: tproverb@ivic.ve

Fulgencio Proverbio. Ph.Sc. en Fisiología y Biofísica, IVIC, Venezuela. Investigador, CBB-IVIC, Venezuela. e-mail: fproverb@ivic.ve

Reinaldo Marín. Ph.Sc. en Fisiología y Biofísica, IVIC, Venezuela. Investigador, CBB-IVIC, Venezuela. Dirección: Laboratorio de Bioenergética Celular, CBB, IVIC. Apartado 21827, Caracas 1020A, Venezuela. e-mail: rmarin@ivic.ve

vasos sanguíneos y es considerado un potente vasodilatador.

- En el sistema sanguíneo tiene efectos antitrombóticos, estabiliza la membrana de eritrocitos y aumenta la producción de leucocitos.

- En otros sistemas el Mg tiene gran variedad de funciones. Así, en el tejido óseo es necesario para el crecimiento y maduración de los huesos, a nivel del núcleo celular interviene en la transmisión genética, en el sistema reproductor masculino activa la movilidad de los espermatozoides, a nivel del hígado es un importante activador de las funciones hepáticas, a nivel de los pulmones interviene en la síntesis del surfactante pulmonar, en el sistema endocrino es necesario para la síntesis de hormonas, y a nivel del sistema inmunológico interviene en funciones antialérgicas.

Principales Funciones del Magnesio a Nivel Celular

Entre las principales funciones del Mg a nivel celular (Aranda *et al.*, 2000; Laires *et al.*, 2004) se encuentran:

- Síntesis y utilización de compuestos ricos en energía. El Mg es necesario para la síntesis de diversos compuestos con enlaces ricos en energía, tales como enlaces anhídrido fosfórico presentes en la molécula de ATP, enlace fosfamida de la fosfocreatina, enlace fosfoenol del fosfoenol piruvato, enlace entre un ácido y un grupo tiol, como el acil-CoA o succinil-CoA. Además, el Mg es necesario para utilizar estos enlaces ricos en energía, tanto si ello ocurre por transferencia como por hidrólisis.

- Síntesis de transportadores de protones y electrones. El Mg es necesario en la formación de nucleótidos difosforilados (NAD) y trifosforilados (NADP); y en la formación de flavín nucleótidos (FMN y FAD).

- Síntesis y actividad de numerosas enzimas. Su importancia en este apartado deriva tanto por ser elemento constituyente de moléculas, como por su papel en la síntesis de enzimas en particular y de proteínas en general. El Mg es capaz de activar aproximadamente 300 enzimas diferentes.

- Estabilización de la membrana celular. Una de las funciones más importantes del Mg es la de constituir complejos con fosfolípidos que estabilizan las membranas. El déficit de este ión incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática, aumentando los niveles intracelulares

de Ca y P, y disminuyendo los de K y fosfato.

- Estabilización de sistemas intracelulares. A nivel de la mitocondria mantiene la permeabilidad de la membrana y el acoplamiento de la fosforilación y producción de ATP. Igualmente, es necesario para mantener la estabilidad física de los ribosomas, manteniendo los complejos de ARN y, junto a factores de elongación y polimerización, forma polipéptidos y logra una conformación estable de la proteína. También puede proteger a los lisosomas. A nivel del núcleo mantiene la integridad física de la doble hélice de ADN, facilita la formación de los ARNm y ayuda a la integridad estructural de los cromosomas.

Hipomagnesemia

La deficiencia de Mg, cuyos signos son conocidos desde 1932 (Kruse *et al.*, 1932), comúnmente ocurre en enfermedades críticas y se correlaciona con una alta mortalidad y mal pronóstico en la unidad de cuidados intensivos (Tong y Rude, 2005). Los síntomas de la deficiencia de Mg se pueden agrupar en tres categorías: síntomas tempranos que incluyen anorexia, fatiga, insomnio, irritabilidad y temblores musculares; síntomas de deficiencia moderada, donde se observa taquicardia y otros cambios cardiovasculares; y síntomas de deficiencia severa, que puede conducir a espasmos arteriales, específicamente en las arterias coronarias, donde puede producir síntomas de angina de pecho e incluso llegar hasta infartos, letargo, tetania muscular, delirio, alucinaciones. Además, la presión arterial puede elevarse (Laires *et al.*, 2004; Touyz, 2004).

Una deficiencia dietética de Mg puede ser factor principal en el desarrollo de enfermedades que amenacen la vida, como enfermedades cardíacas y diabetes, síndrome de fatiga crónica, asma, calambres musculares y migrañas, y se halla implicada en la osteoporosis (Firshein, 1999).

El Magnesio con Fines Terapéuticos

El Mg empleado para fines terapéuticos se administra en forma de sales, entre las cuales podemos mencionar el aspartato y el citrato de Mg, que se emplean en forma oral, y sales de administración intravenosa e intramuscular, como el cloruro y el sulfato de Mg, siendo en esta última sal donde enfocaremos nuestra atención. En la Tabla I se presenta un resumen de las referencias bibliográficas de los principales estudios

que reportan el uso del sulfato de Mg (SM) en diversas patologías.

El uso del SM en clínica data de 1618 (McCall, 1956), cuando un agricultor de nombre Henry Wickes descubrió una fuente de agua de manantial en Epson, en el sur de Inglaterra, que contenía grandes cantidades de esa sal, y de allí el término de sales de Epson. Al inicio, éstas eran empleadas sólo para «bañar úlceras abiertas y afecciones dolorosas»; más tarde, Epson llegó a ser uno de los más importantes balnearios en el mundo y el SM, llegó a ser uno de los medicamentos más importantes. En 1905 y 1906 se publicaron los primeros reportes sobre la eficacia del SM para tratar las convulsiones del tétano. Veinte años después, aparecieron en la literatura algunos artículos reportando sus propiedades anticonvulsivantes en eclampsia (Lazard, 1925).

Sulfato de magnesio en preeclampsia y partos pre-término

Los primeros estudios notables del efecto del SM sobre la preeclampsia fueron realizados entre 1925 y 1926 por Dorsett, Lazard, y Alton y Lincoln. Dorsett, reportó la importancia del uso del SM en gestantes preeclámpicas, cuando era administrado intramuscularmente (Dorsett, 1926). Para la misma situación, Lazard propuso el uso del SM por vía intravenosa (Lazard, 1925), mientras que Alton y Lincoln propusieron su uso por vía intratecal (Alton y Lincoln, 1925). En 1929, con la introducción del uso del SM para la prevención de convulsiones eclámpicas en el *Lying-in Hospital* de Chicago, la incidencia de eclampsia descendió desde un 36% a un 7% (Greene, 2003).

Así, el SM, usado desde hace más de 60 años como terapia y profilaxis contra las convulsiones eclámpicas (Scardo *et al.*, 1995), ha llegado a ser el tratamiento estándar en los últimos 30 años y está asociado con una dramática reducción de la morbilidad materna y neonatal relacionada con eclampsia (Pritchard y Stone, 1967). Si bien el uso del SM ha sido criticado como algo irracional, ya que esta sal no es un anticonvulsivante y por ello pudiera esperarse que fuese inefectiva para corregir las convulsiones que se producen durante la eclampsia, su uso ha sido defendido por los obstetras «porque simplemente funciona», y porque su administración es relativamente segura para el feto (Sibai, 1990). Debido a ello, el uso del SM ha sido considerado más como un trata-

miento empírico (Pritchard y Pritchard, 1975) que como un tratamiento científicamente comprobado.

Estudios más recientes (Sibai, 1990) indican que independientemente de su eficacia como anticonvulsivante, el SM tiene varios efectos benéficos para la madre preecláptica, entre los que cabe mencionar incremento del flujo sanguíneo cerebral, rápida disminución del índice de resistencia sistémica vascular, incremento del flujo sanguíneo uterino, incremento del flujo sanguíneo renal, incremento de la liberación de prostaciclina por las células endoteliales, disminución de la actividad de la renina plasmática, disminución de los niveles de enzima convertidora de angiotensina, atenuación de la respuesta vascular a sustancias vasopresoras, protección contra daño isquémico y reducción de la agregación plaquetaria. En el caso de los neonatos, se ha demostrado que disminuye el riesgo de parálisis cerebral en prematuros (Lucas *et al.*, 1995; Nelson y Grether, 1995).

También se ha reportado (Sibai, 1990) efectos desventajosos del uso del SM en obstetricia, entre los que se puede señalar disminución de la actividad uterina y prolongación del tiempo de parto, pérdida excesiva de sangre después del parto vaginal y disminución en la frecuencia cardíaca fetal.

Aunque las causas fundamentales responsables de la aparición de convulsiones en la eclampsia no han sido establecidas definitivamente (Roberts, 1995), la condición preeclampsia-eclampsia se caracteriza por un intenso

vasoespasmio, así como por una sensibilidad aumentada a agentes vasopresores, lo que ha llevado a suponer que las convulsiones pudieran ser el resultado de un reducido flujo sanguíneo cerebral (Roberts y Redman, 1993). En este particular, el Mg es un potente vasodilatador, especialmente de la red vascular cerebral, y se sabe que la administración de SM a mujeres preeclápticas incrementa su flujo sanguíneo cerebral (Belfort y Moise, 1992). Este efecto del SM pudiera ser debido a su capacidad de incrementar, tanto *in vivo* como *in vitro*, la producción de prostaciclina, que son potentes vasodilatadores endoteliales (Watson *et al.*, 1986).

El mecanismo de acción del ión Mg para detener las convulsiones es desconocido. Algunos autores afirman que la acción es principalmente periférica, en las uniones neuromusculares, con mínimo o ningún efecto central, mientras que otros autores afirman que la acción es central, con mínimo efecto neuromuscular (Sibai, 1990). Sin embargo, existen reportes que indican que el Mg actúa como anticonvulsivante bloqueando los canales de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor de aminoácidos excitatorios que, cuando es estimulado, puede llevar a convulsiones tanto electroencefalográficas como tónico-clónicas (Cotton *et al.*, 1993). Existe evidencia que sugiere que el receptor NMDA esta involucrado en las características patofisiológicas de una variedad de desordenes neurológicos, incluyendo epilepsia, daño cerebral isquémico y posiblemente desórdenes neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Huntington y la enfer-

medad de Alzheimer (Choi, 1988; Farooqui y Horrocks, 1991).

Desde otro punto de vista, la disfunción endotelial puede producirse también por daños mediados por radicales libres. Ha sido demostrado *in vitro* que el Mg puede actuar como agente protector contra este tipo de daño en células endoteliales (Dickens *et al.*, 1992). Otro hecho que también se conoce con respecto a este agente, es que es capaz de disminuir la vasoconstricción inducida por peróxidos en la placenta humana (Walsh *et al.*, 1998).

La actividad específica de la ATPasa de Ca de fantasmas de glóbulos rojos de gestantes preeclápticas presenta una disminución de ~50% en comparación con la actividad en la misma preparación de gestantes normotensas (Nardulli *et al.*, 1994). Esta disminución de actividad de la enzima se correlaciona con una disminución en el transporte activo de Ca²⁺ de vesículas invertidas preparadas a partir de fantasmas de glóbulos rojos de gestantes preeclápticas (Teppa-Garrán *et al.*, 2004). Cuando las gestantes preeclápticas son tratadas con SM, la actividad de la ATPasa de Ca alcanza valores similares a los reportados en gestantes normotensas, 24h después de iniciarse el tratamiento (Teppa *et al.*, 2003). Actualmente se intenta encontrar una explicación clara sobre cual pudiera ser el efecto del tratamiento con SM sobre la actividad de la ATPasa de Ca.

El SM también es empleado como agente tocolítico, con el fin de disminuir las contracciones uterinas en pacientes con trabajo de parto pretérmino

TABLA I
RESUMEN DE LOS USOS TERAPÉUTICOS DEL MgSO₄

Usos terapéuticos	Referencias
Preeclampsia y partos pre-términos	Lazard (1925), Greene (2003), Scardo <i>et al.</i> (1995), Sibai (1990), Pritchard y Pritchard (1975), Lucas <i>et al.</i> (1995), Nelson y Grether (1995), Roberts (1995), Roberts y Redman (1993), Belfort y Moise (1992), Watson <i>et al.</i> (1986), Cotton <i>et al.</i> (1993), Choi (1988), Farooqui y Horrocks (1991), Dickens <i>et al.</i> (1992), Walsh <i>et al.</i> (1998), Taber <i>et al.</i> (2002), Hurd <i>et al.</i> (2002), Kuban <i>et al.</i> (1992), Farkouh <i>et al.</i> (2001), Kovac <i>et al.</i> (2003).
Como antioxidante	Chugh <i>et al.</i> (1997), Grutman <i>et al.</i> (1990), Muir (1998), Kaptanoglu <i>et al.</i> (2003), Lang-Lazdunski <i>et al.</i> (2000), Suzer <i>et al.</i> (1999), Ustun <i>et al.</i> (2001), Dickens <i>et al.</i> (1992), Regan <i>et al.</i> (1998), Peker <i>et al.</i> (2004), Shcharbina (2004), Maulik <i>et al.</i> (2001), Gunther <i>et al.</i> (1995), Lipton y Nicotera (1998), Lipton y Rosenberg (1994).
Sistema cardiovascular	Matusaka <i>et al.</i> (2002), Woods y Fletcher (1994), Woods <i>et al.</i> (1992), ISIS-4 (1995), Horner (1992), Shechter <i>et al.</i> (1995), Christensen <i>et al.</i> (1995), Leor y Kloner (1995), Herzog <i>et al.</i> (1995), MAGIC (2002), Gowda y Kham (2004), Sheu <i>et al.</i> (2002).
Asma	Bloch <i>et al.</i> (1995), Cheuk <i>et al.</i> (2005), Hughes <i>et al.</i> (2003), Mangat <i>et al.</i> (1998), Meral <i>et al.</i> (1996), Huycke <i>et al.</i> (2000).
Migraña	Demirkaya <i>et al.</i> (2001), Mauskop <i>et al.</i> (1996), Corbo <i>et al.</i> (2001).
Envenenamientos por organofosforados	Pajoumand <i>et al.</i> (2004), Singh <i>et al.</i> (1998)
Síndrome Irukandji	Vera <i>et al.</i> (2004), Corkeron (2003), Corkeron <i>et al.</i> (2004).
Estreñimiento	Henninger y Horst (1997), James <i>et al.</i> (1995), Hardman <i>et al.</i> (2003)

(Taber *et al.*, 2002). Existen evidencias experimentales que muestran que el SM actúa inhibiendo la producción de IP3 estimulada por oxitocina, a través de un efecto directo sobre la fosfolipasa C, logrando inhibir de esta manera las contracciones uterinas estimuladas por oxitocina (Hurd *et al.*, 2002).

El uso prenatal del SM protege al feto al disminuir la incidencia de hemorragias intraventriculares en neonatos de embarazadas preeclámpticas (Kuban *et al.*, 1992). Del mismo modo, disminuye el riesgo de parálisis cerebral en prematuros (Nelson y Grether, 1995). Otros estudios demuestran una reducción en los índices de mortalidad neonatal cuando se emplea SM para tratar la preeclampsia o el trabajo de parto pretérmino (Farkouh *et al.*, 2001). Por otro lado, empleando cotiledones aislados de placenta se ha reportado que la presión de la perfusión arterial fetoplacental es mayor en placentas provenientes de pacientes preeclámpticas, disminuyendo la presión de la perfusión en las mismas cuando son tratadas con SM (Kovac *et al.*, 2003). Todos estos hallazgos sugieren que la incrementada vasoconstricción fetoplacental que se produce en la preeclampsia puede ser revertida por el SM. La disminución de los índices de morbilidad y mortalidad neonatal para las embarazadas preeclámpticas que son tratadas con SM, puede ser explicada en parte por el efecto vasodilatador de éste a nivel del lecho vascular fetoplacental.

Sulfato de magnesio como antioxidante

La intoxicación con fosforo de aluminio cursa con incremento en los niveles de malondialdehído (MDA), combinado con disminución en los niveles de glutatión reducido sanguíneo, todo lo cual indica que hay una acelerada peroxidación lipídica en la fase temprana de esta intoxicación (Chugh *et al.*, 1997). Evidencias experimentales muestran que el tratamiento con SM en pacientes intoxicados con fosforo de aluminio, conduce a una disminución significativa en los niveles de MDA a las 2h de haber iniciado el tratamiento, alcanzándose niveles normales a las 48-72h. De la misma manera, los niveles de glutatión reducido comienzan a recuperarse entre las 12 y las 24h, completándose su recuperación a las 48-72h de iniciado el tratamiento con SM (Chugh *et al.*, 1997). Ambos parámetros, sugieren un efecto antioxidante del SM.

Grutman *et al.* (1990) evaluaron la acción tóxica de las endotoxinas de *S. typhimurium*, las cuales causan un incremento en los niveles de

MDA, sugiriendo activación de la peroxidación lipídica, cuando se inocula un lisado de la bacteria en ratones. Este incremento en los niveles de MDA es prevenido por unithiol, un antioxidante, siendo este efecto potenciado por la presencia de SM.

Existe evidencia experimental que demuestra que las sales de Mg ($MgCl_2$ y $MgSO_4$) poseen un efecto neuroprotector sobre la isquemia cerebral local, resultando el sulfato más beneficioso que el cloruro (Muir, 1998). El efecto neuroprotector del SM ha sido demostrado en daño, tanto isquémico como traumático, en médula espinal y cerebro (Kaptanoglu *et al.*, 2003; Lang-Lazdunski *et al.*, 2000; Suzer *et al.*, 1999; Ustun *et al.*, 2001). El Mg proporciona neuroprotección a través de varios mecanismos, principalmente por dilatación de las arterias cerebrales, por bloqueo de los receptores de NMDA y, por bloqueo de los canales de Ca dependientes de voltaje (Dickens *et al.*, 1992; Regan *et al.*, 1998).

Varios autores han investigado el efecto protector del SM sobre daño tisular relacionado con trauma en la médula espinal (Kaptanoglu *et al.*, 2003; Suzer *et al.*, 1999). En este particular, Suzer *et al.* (1999) encontraron que en un modelo de daño traumático a la médula espinal, las ratas tratadas con SM 1h después de producida la lesión a la médula espinal poseían menores niveles de peroxidación lipídica que los animales controles.

En el estudio realizado por Peker *et al.* (2004), donde se investigó el efecto neuroprotector del SM y de la vitamina E en un modelo de daño por radiación en médula espinal en ratas, se demostró que el pretratamiento con SM lleva una dramática disminución de los niveles de MDA, cuando es comparado con el grupo pretratado con solución salina. El efecto protector del SM en este tipo de daño es bastante significativo, y más marcado que el efecto protector ofrecido por la vitamina E.

En el trabajo de Shcharbina (2004) en que evalúa el efecto del SM sobre el estrés oxidativo en un modelo de isquemia cerebral en conejos, se encontró que la inyección preliminar del SM antes de la oclusión arterial previene el incremento en los niveles de peroxidación lipídica (medida como niveles de TBARS y dienos conjugados) y estimula los sistemas antioxidantes durante la isquemia y la reperfusión.

Hay evidencias experimentales de que el SM no solo previene la peroxidación lipídica en membranas celulares, sino que también posee efecto protector sobre el núcleo, protegiendo la

membrana nuclear y previniendo la fragmentación del ADN en tratamientos post-hipóxicos (Maulik *et al.*, 2001). Se desconoce cómo el SM ejerce este efecto antioxidante, pero el mismo puede estar relacionado con la inhibición de la peroxidación lipídica estimulada por Fe (Gunther *et al.*, 1995). Otra posibilidad es que el Mg se una a los receptores NMDA, con lo que bloquea el excesivo influjo de Ca, el cual dispara las vías de generación de radicales libres derivados de O_2 , tales como lipooxigenasas y ciclooxigenasas (Lipton y Nicotera, 1998; Lipton y Rosenberg, 1994).

Sulfato de magnesio en el sistema cardiovascular

La aplicación clínica del Mg en infartos agudos al miocardio permanece controversial (Matsusaka *et al.*, 2002). En el *Leicester Intravenous Magnesium Trial 2* (LIMIT-2) se reportó que la terapia con SM reduce la mortalidad por esa causa (Woods y Fletcher, 1994; Woods *et al.*, 1992), pero en el estudio publicado por el *Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group* (ISIS-4, 1995) no fue posible demostrar su efecto sobre la mortalidad. A pesar de estos resultados contradictorios, estudios sobre infartos de miocardio experimentales han sugerido que el tratamiento con Mg es potencialmente efectivo para reducir arritmias ventriculares (Horner, 1992; Shechter *et al.*, 1995) y, además, para reducir el tamaño del infarto en perros (Christensen *et al.*, 1995), ratas (Leor y Kloner, 1995) y cochinos (Herzog *et al.*, 1995). Sin embargo, el mecanismo de acción para entender su efectividad sobre estos efectos no es totalmente entendido.

Al Mg se le ha sugerido un efecto cardioprotector (MAGIC, 2002; Maier, 2003). La variedad de mecanismos propuestos para explicar el efecto benéfico del SM en pacientes con infartos de miocardio incluyen disminución de la vulnerabilidad a los radicales libres derivados del O_2 , disminución del Ca citosólico por inhibición de los flujos de Ca a través de la membrana celular o de las reservas intracelulares, vasodilatación coronaria, prevención de arritmias, prevención de daño producido por reperfusión y, finalmente, inhibición de la agregación plaquetaria (Gowda y Kham, 2004; MAGIC, 2002). El SM inhibe la agregación plaquetaria en plaquetas humanas estimuladas por agonistas (Sheu *et al.*, 2002). Finalmente, hay que destacar la protección que ejerce el Mg en contra de la aterosclerosis y la trombosis y el hecho demostrado, en diversos modelos animales, de que la hipomagnesemia induce inflamación e hiperli-

pidemia, acelerando de esta manera el proceso de aterogénesis (Maier, 2003).

Otros usos terapéuticos del sulfato de magnesio

Asma. El Mg es un poderoso relajador de la musculatura lisa de las vías respiratorias, siendo éste el mecanismo a través del cual el SM intravenoso genera un efecto broncodilatador, por lo que es utilizado en el tratamiento del asma severa, tanto en niños como adultos (Bloch *et al.*, 1995). Además, el SM intravenoso provee beneficios adicionales en ataques de asma aguda en niños ya tratados con broncodilatadores y esteroides (Cheuk *et al.*, 2005).

En ese particular, en estudio realizado por Hughes *et al.* (2003) se encontró un incremento clínicamente significativo en la broncodilatación de pacientes afectados por ataques de asma severa cuando el SM estaba presente como coadyuvante en las nebulizaciones con salbutamol, agente utilizado para el tratamiento de los ataques de asma. La efectividad broncodilatadora del SM nebulizado en el tratamiento del asma severa, ha sido demostrada tanto en niños (Meral *et al.*, 1996) como en adultos (Mangat *et al.*, 1998). Los posibles mecanismos a través de los cuales el SM logra este efecto, incluyen relajación directa del músculo liso bronquial, inhibición de la contracción del músculo liso mediada por Ca, inhibición de la transmisión neuromuscular colinérgica y, generación de prostaciclina (Hughes *et al.*, 2003).

Migraña. La migraña es un desorden muy común que se refiere no sólo a dolor de cabeza, sino también a síntomas tales como náuseas y vómitos, los cuales reducen la actividad y productividad de las personas que la padecen (Demirkaya *et al.*, 2001).

Evidencias experimentales sugieren un posible rol del SM en el tratamiento de la migraña (Mauskop *et al.*, 1996). El Mg ha mostrado interferir con las funciones de la serotonina, la cual se cree que está involucrada en la causa de la migraña. Además, es bien conocido que el Mg altera el tono vascular, otro factor importante en la causa de la migraña (Corbo *et al.*, 2001).

En un estudio realizado en 30 pacientes con ataques de migraña moderada y severa, a 15 de éstos se les administró 1g de SM intravenoso y a los otros 15 pacientes, 10ml de solución salina (0,9%) i.v. como placebo. Se encontró una marcada mejoría en los pacientes que recibieron SM. Así, en 13 de ellos el dolor desapareció por completo y disminuyó en los 2 restantes. Además, en todos estos pacientes, desaparecieron otros síntomas que

TABLA II
DOSIS Y TOXICIDAD DEL MgSO₄ EN CLÍNICA

Síntomas y signos	Nivel plasmático (mg/dl)
Asintomático. Valores considerados terapéuticos	4-8
Pérdida de reflejos patelares. Signos tempranos de intoxicación: náusea, calentura, somnolencia, visión doble, dificultad para hablar y, debilidad	9-12
Deterioro de los músculos respiratorios, puede causar una peligrosa hipoxia	>12
Parálisis muscular y paro respiratorio	15-17
Paro cardíaco	30-35

Datos tomados de Sibai, 1990.

acompañan al dolor de cabeza. En el grupo placebo, sólo un paciente presentó mejoría respecto al dolor de cabeza y, en cuanto a los otros síntomas que lo acompañan, éstos desaparecieron sólo en tres de ellos (Demirkaya *et al.*, 2001).

Resultados de otros estudios sugieren que el SM no parece tener efectos analgésicos en casos de migraña, cuando es administrado paralelo a otras drogas, como es el caso con metoclorpramida (Corbo *et al.*, 2001).

Envenenamientos por organofosforados. Ha sido demostrado que la administración de SM a pacientes con envenenamiento agudo por insecticidas organofosforados resulta beneficiosa, ya que no solo disminuye la tasa de mortalidad de estos pacientes, sino que también disminuye los días de hospitalización de los mismos (Pajoumand *et al.*, 2004). En el envenenamiento por organofosforados ocurre una falla en la transmisión neuromuscular debido a la inactivación irreversible de la acetilcolinesterasa localizada en las uniones neuromusculares. En este sentido, se ha demostrado que la administración de SM es capaz de revertir estos efectos neuroelectrofisiológicos (Singh *et al.*, 1998).

Síndrome Irukandji. Este síndrome se describe como una serie de síntomas producidos por la picadura de medusas, específicamente de *Carukia barnesi*, y es frecuente en la costa norte de Australia y playas del pacífico. Los síntomas sistémicos incluyen dolor, sudoración, ansiedad, inquietud, dolor de cabeza, náuseas, hiperventilación, oliguria, taquicardia, hipertensión y edema cerebral. Puede haber complicaciones que incluyen descompensaciones cardíacas y pulmonares (Vera *et al.*, 2004). En este síndrome la terapia con SM ha resultado un tratamiento novedoso, atenuando el dolor muscular y la hipertensión en pacientes que lo padecen (Corkeron, 2003; Corkeron *et al.*, 2004).

Estreñimiento. El SM es empleado como laxante, dado que cuando es administra-

do por vía oral produce diarreas osmóticas. Esta propiedad es aprovechada en veterinaria para su uso como desparasitante y para el tratamiento de infartos intestinales (Henninger y Horst, 1997). También es empleado como laxante en humanos (James *et al.*, 1995; Hardman *et al.*, 2003), así como para vaciar las vías digestivas en el caso de envenenamientos por insecticidas y metales como plomo.

Dosis y Toxicidad

Como se muestra en la Tabla II, los niveles plasmáticos de SM considerados terapéuticos, basados en la experiencia clínica, oscilan entre 4 y 8mg/dl (Sibai, 1990). La primera señal de intoxicación por SM es la pérdida de reflejos patelares, lo que ocurre con niveles plasmáticos entre 9 y 12mg/dl. Los signos tempranos de intoxicación con Mg incluyen náusea, aumento de la temperatura corporal, somnolencia, visión doble, dificultad para hablar y debilidad. Si la pérdida de reflejos patelares es ignorada y la concentración en plasma incrementa por encima de 12mg/dl, el deterioro de los músculos involucrados en la respiración puede llevar a una peligrosa hipoxia. A mayores niveles plasmáticos de SM tienen lugar parálisis muscular, paro respiratorio y paro cardíaco.

El antídoto ante la intoxicación con SM es el gluconato de Ca, siendo el tratamiento muy efectivo cuando ocurre compromiso respiratorio (Chesley, 1979). La debilidad neuromuscular inducida por la hipermagnesemia y revertida por el gluconato de Ca pareciera estar relacionada con la habilidad del Ca para desplazar al Mg desde las membranas celulares (Henninger y Horst, 1997).

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a Aníbal Gil Lopes por sus comentarios.

REFERENCIAS

- Alton BH, Lincoln GC (1925) Citado por McCall y Sass, 1956. *Am. J. Obst. Gynecol.* 9: 167.
- Aranda P, Planelis E, Llopis J (2000) Magnesio. *Ars Pharmaceutica* 41: 91-100.
- Belfort MA, Moise KJr (1992) Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Obst. Gynecol.* 167: 661-666.
- Bloch H, Silverman R, Mancherje N, Grant S, Jagminas L (1995) Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 107: 1576-1581.
- Chesley LC (1979) Parenteral magnesium sulfate and the distribution, plasma levels, and excretion of magnesium. *Am. J. Obst. Gynecol.* 133: 1-7.
- Cheuk DK, Chau TC, Lee SL (2005) A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch. Dis. Child.* 90: 74-77.
- Choi DW (1988) Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634.
- Christensen CW, Rieder MA, Silverstein EL, Gencheff NE (1995) Magnesium sulfate reduces myocardial infarct size when administered before but not alter coronary reperfusion in a canine model. *Circulation* 92: 2617-2621.
- Chugh SN, Kolley T, Kakkar R, Chugh K, Sharma A (1997) A critical evaluation of anti-peroxidant effect of intravenous magnesium in acute aluminium phosphide poisoning. *Magnes. Res.* 10: 225-230.
- Corbo J, Esses D, Bijur PE, Iannaccone R, Gallagher EJ (2001) Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann. Emerg. Med.* 38: 621-627.
- Corkeron MA (2003) Magnesium infusion to treat Irukandji syndrome. *Med. J. Aust.* 178: 411.
- Corkeron MA, Pereira P, Makrocianis C (2004) Early experience with magnesium administration in Irukandji syndrome. *Anaesth. Intensive Care* 32: 666-669.
- Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenkauf SM, Berman RF (1993) Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am. J. Obst. Gynecol.* 168: 974-978.
- Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA (2001) Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 41: 171-177.
- Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, Mak IT (1992) Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett.* 311: 187-191.
- Dorsett L (1926) Citado por McCall y Sass, 1956. *Am. J. Obst. Gynecol.* 11: 227.
- Farkouh LJ, Thorp JA, Jones PG, Clark RH, Knox GE (2001) Antenatal magnesium exposure and neonatal demise. *Am. J. Obst. Gynecol.* 185: 869-872.
- Farooqui AA, Horrocks LA (1991) Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res. Rev.* 16: 171-191.
- Firshin R (1999) *The Nutraceutical revolution*. Riverhead Books, Nueva York. EEUU. pp. 18-32.
- Gowda RM, Kham IA (2004) Magnesium in treatment of acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 96: 467-469.
- Greene MF (2003) Magnesium sulfate for preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 348: 275-276.
- Grutman MI, Persidskii I, Frolov VM, Nagornaia-Persidskaia RN, Gushla EP (1990) Neutralization of toxic action of endotoxins of gram-negative bacteria by unithiol and magnesium sulphate. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 110: 259-261.
- Gums JG (2004) Magnesium in Cardiovascular and other disorders. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 61: 1569-1576.
- Gunther T, Vormann J, Hollriegel V (1995) Effects of magnesium and iron on lipid peroxidation in cultured hepatocytes. *Mol. Cell. Biochem.* 144: 141-145.
- Hardman, Limbird, Gilman (2003) *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw-Hill. Mexico. pp. 1051-1072.
- Henninger RW, Horst J (1997) Magnesium toxicosis in two horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 82-85.
- Herzog WR, Schlossberg ML, MacMurdy KS, Edenbaum LR, Gerber MJ, Vogel RA, Serebruany VL (1995) Timing of magnesium therapy affects experimental infarct size. *Circulation* 92: 2367-2372.
- Horner SM (1992) Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 86: 774-779.
- Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, Weatherall M, Burgess C, Beasley R (2003) Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2114-2117.
- Hurd WW, Natarajan V, Fischer JR, Singh DM, Gibbs SG, Fomin VP (2002) Magnesium sulfate inhibits the oxytocin-induced production of inositol 1,4,5-trisphosphate in cultured human myometrial cells. *Am. J. Obst. Gynecol.* 187: 419-424.
- Huycke MM, Tarek Naguib M, Stroemmel MM, Blick K, Monti K, Martin-Munley S, Kaufman C (2000) A double-blind placebo-controlled crossover trial of intravenous magnesium sulfate for Fosarnet-induced ionized hypocalcemia and hypomagnesemia in patients with AIDS and Cytomegalovirus infection. *Antimicrob. Agent Chemother.* 44: 2143-2148.
- Iannello S, Belfiore F (2001) Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutic aspects. *Panminerva Med.* 43: 177-209.
- ISIS-4 (1995) A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345: 669-685.
- James LP, Nichols MH, King WD (1995) A comparison of cathartics in pediatric ingestions. *Pediatr.* 96: 235-238.
- Kaptanoglu E, Beskonakli E, Okutan O, Selcuk Surucu H, Taskin Y (2003) Effect of magnesium sulphate in experimental spinal cord injury: evaluation with ultrastructural findings and early clinical results. *J. Clin. Neurosci.* 10: 329-334.
- Kovac CM, Howard MD, Pierce BT, Hoeldtke NJ, Calhoun BC, Napolitano PG (2003) Fetoplacental vascular tone is modified by magnesium sulfate in the preeclamptic ex vivo human placental cotyledon. *Am. J. Obst. Gynecol.* 189: 839-842.
- Kruse HD, Orent ER, McCollum EV (1932) Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation. *J. Biol. Chem.* 96: 519-539.
- Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M (1992) Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J. Child Neurol.* 7: 70-76.
- Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M (2004) Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front. Biosci.* 9: 262-276.
- Lang-Lazdunski L, Heurteaux C, Dupont H, Widmann C, Lazdunski M (2000) Prevention of ischemic spinal cord injury: comparative effects of magnesium sulfate and riluzole. *J. Vasc. Surg.* 32: 179-189.
- Lazard EM (1925) A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am. J. Obst. Gynecol.* 9: 178-188.
- Leor J, Kloner RA (1995) An experimental model examining the role of magnesium in the therapy of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 75: 1292-1293.
- Levine BS, Coburn JW (1984) Magnesium, the mimic / antagonist of calcium. *N. Engl. J. Med.* 310: 1253-1255.
- Lipton SA, Nicotera P (1998) Calcium, free radicals and excitotoxins in neuronal apoptosis. *Cell Calcium* 12: 165-171.
- Lipton SA, Rosenberg PA (1994) Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.* 330: 613-622.
- Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG (1995) A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N. Engl. J. Med.* 333: 201-205.
- MacIntyre I, Robinson CJ (1969) Mg and the gut: experimental and clinical observation. *Ann. NY Acad. Sci.* 162: 865-873.
- MAGIC (2002) Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: A randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1189-1196.
- Maier JAM (2003) Low magnesium and atherosclerosis: and evidence-based link. *Mol. Asp. Med.* 24: 137-146.
- Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS (1998) Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a critical trial. *Eur. Respir. J.* 12: 341-344.
- Matsusaka T, Hasebe N, Jin Y, Kawabe J, Kenjiro K (2002) Magnesium reduces myocardial size via enhancement of adenosine mechanism in rabbits. *Cardiovasc. Res.* 54: 568-575.

- Maulik D, Qayyum I, Powell SR, Karantza M, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M (2001) Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain. *Brain Res.* 890: 130-136.
- Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM (1996) Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache* 36: 154-160.
- McCall MLS, D (1956) The action of magnesium sulfate on cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy. *Am. J. Obst. Gynecol.* 71: 1089-1096.
- Meral A, Coker M, Tanac R (1996) Inhalation therapy with magnesium sulfate and salbutamol sulfate in bronchial asthma. *Turk J. Pediatr.* 38: 169-175.
- Muir KW (1998) New experimental and clinical data on the efficacy of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts. *Magnes. Res.* 11: 43-56.
- Nardulli G, Proverbio F, Limongi FG, Marín R, Proverbio T (1994) Preeclampsia and calcium adenosine triphosphatase activity of red blood cell ghosts. *Am. J. Obst. Gynecol.* 171: 1361-1365.
- Nelson KB, Grether JK (1995) Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 95: 263-269.
- Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M (2004) Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Human Exp. Toxicol.* 12: 565-569.
- Peker S, Abacioglu U, Sun I, Konya D, Yüksel M, Parmir NM (2004) Prophylactic effects of magnesium and vitamin E in rat spinal cord radiation damage: evaluation based on lipid peroxidation levels. *Life Sci.* 75: 1523-1530.
- Pritchard JA, Pritchard SA (1975) Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am. J. Obst. Gynecol.* 123: 543-552.
- Pritchard JA, Stone SR (1967) Clinical and laboratory observations on eclampsia. *Am. J. Obst. Gynecol.* 99: 754-765.
- Regan RF, Jasper E, Guo Y, Scott PS (1998) The effect of magnesium on oxidative neuronal injury in vitro. *J. Neurochem.* 70: 77-85.
- Roberts JM (1995) Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N. Eng. J. Med.* 333: 250-251.
- Roberts JM, Redman CWG (1993) Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 341: 1447-1451.
- Scardo JA, Hogg BB, Newman RB (1995) Favorable hemodynamic effects of magnesium sulfate in preeclampsia. *Am. J. Obst. Gynecol.* 173: 1249-1253.
- Shcharbina N (2004) Effect of magnesium sulphate on oxidative stress at modeling of cerebral ischaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 34 (Suppl. 1): 36.
- Shechter M, Hod H, Chouraqui P, Kaplinsky E, Rabinowitz B (1995) Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am. J. Cardiol.* 75: 321-323.
- Sheu JR, Hsiao G, Shen MY, Fong TH, Chen YW, Lin CH, Chou DS (2002) Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets. *Br. J. Haematol.* 119: 1033-1041.
- Shills MS (1988) Magnesium in health and disease. *Ann. Rev. Nutr.* 8: 429-436.
- Sibai BM (1990) Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obst. Gynecol.* 162: 1141-1145.
- Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R (1998) Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 107: 140-148.
- Suzer T, Coskun E, Islekel H, Tahta K (1999) Neuroprotective effect of magnesium on lipid peroxidation and axonal function after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord* 37: 480-484.
- Taber EB, Tan L, Chao CR, Beall MH, Ross MG (2002) Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am. J. Obst. Gynecol.* 186: 1017-1021.
- Teppa A, Abad C, Oviedo N, Proverbio T, Proverbio F, Marín, R (2003) Magnesium sulfate treatment and Ca-ATPase activity of red blood cells from preeclamptic women. *XVII Cong. Mundial FIGO Ginecol. Obstetr. Santiago de Chile, Chile. Libro de resúmenes.* p. 5.
- Teppa-Garrán A, Proverbio T, Marín R, Proverbio F (2004) Lipid peroxidation and active calcium transport in inside-out vesicles of red blood cells from preeclamptic women. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36: 806-813.
- Tong GM, Rude RK (2005) Magnesium deficiency in critical illness. *J. Intens. Care Med.* 20: 3-17.
- Touyz R (2004) Magnesium in clinical medicine. *Front. Biosci.* 9: 1278-1293.
- Ustun ME, Gurbilek M, Ak A, Vatansev H, Duman A (2001) Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma. *Intens. Care Med.* 27: 264-268.
- Vera KC, Kolbach RM, Zegpi TMS, Vera KF, Lonza JJP (2004) Picaduras de medusas: actualización. *Rev. Méd. Chile* 132: 233-241.
- Walsh SW, Romney AD, Wang Y, Walsh MD (1998) Magnesium sulfate attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *Am. J. Obst. Gynecol.* 178: 7-12.
- Watson KV, Moldow CF, Ogburn PL, Jacob HS (1986) Magnesium sulfate: rationale for its use in preeclampsia. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 83: 1075-1078.
- Woods KL, Fletcher S (1994) Long-Term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 343: 816-819.
- Woods KL, Fletcher S, Smith LF (1992) Intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction. *BMJ* 304:119.