

Magnesio

Scientific Communication: Art o Technique?

PILAR ARANDA, ELENA PLANELLS Y JUAN LLOPIS.

Departamento de Fisiología e Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos. Facultad de Farmacia.
Campus de Cartuja. Universidad de Granada. 18071 Granada. España

RESUMEN

La deficiencia de magnesio se encuentra relacionada con un gran número de alteraciones neurológicas, cardiovasculares, renales, gastrointestinales y musculares. Igualmente, está descrito que los signos y síntomas de dicha deficiencia se encuentran relacionados con complejas alteraciones electrolíticas secundarias al déficit del catión.

Además de todo ello, existen estudios epidemiológicos que demuestran que la ingesta de magnesio está por debajo de las Ingestas Diarias Recomendadas en un 30% aproximadamente, en un elevado porcentaje de la población en países industrializados (15-20%), lo cual unido a hábitos inadecuados en la alimentación, pueden traer como consecuencia numerosos estados de enfermedad. El presente trabajo muestra una revisión general de los resultados experimentales obtenidos en la investigación que a cerca de la deficiencia de magnesio lleva realizando nuestro equipo desde 1987.

PALABRAS CLAVE: metabolismo del magnesio, deficiencia de magnesio, epidemiología, electrolitos.

ABSTRACT

Magnesium deficiency is known to be linked with cardiovascular alterations and many renal, gastrointestinal, neurological and muscular disorders. The symptoms and signs of Mg deficiency have been traced, in large part, to complex electrolytic alterations secondary to the mineral deficit.

In addition to these findings there is evidence from epidemiological studies that Mg intake in a large proportion (from 15 to 20%) of the population in industrialized countries is approximately 30% below the Recommended Daily Allowances, and that Mg deficiency, together with inadequate dietary habits, can lead to many disease states. The present study shows a general review of experimental results obtained by our research team about magnesium deficiency since 1987.

KEY WORDS: magnesium metabolism, magnesium deficiency, epidemiology, electrolite.

FUNCIONES BIOQUÍMICAS Y FISIOLÓGICAS

Funciones Bioquímicas

El magnesio es el cuarto catión más abundante del organismo y el segundo en importancia dentro de la célula. Interviene en procesos bioquímicos primitivos como la fotosíntesis y adhesión celular; actúa como regulador de la estructura del ribosoma, en el transporte de la membrana, síntesis de proteínas y ácidos nucleicos; generación y transmisión del impulso nervioso, contracción muscular y cardíaca así como en la fosforilación oxidativa.

El magnesio ha jugado un papel importante en el proceso de la evolución biológica, hacia organismos diferenciados que utilizan más eficazmente la energía. Este elemento forma parte de la molécula de clorofila, que se desarrolló hace tres mil millones de años. Posteriormente, hace alrededor de mil millones de años se desarrolló la fosforilación oxidativa, en la que el magnesio es un ión necesario.

Las funciones bioquímicas del magnesio se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. - Síntesis y utilización de compuestos ricos en energía. El magnesio es necesario para la síntesis de diversos compuestos con enlaces ricos en energía:

a) Enlace anhídrido fosfórico presente en la molécula de ATP. La energía liberada en la hidrólisis del ATP depende de la concentración de iones Mg y Ca. Este tipo de enlaces también se encuentra en otros nucleótidos trifosfato como guanosina trifosfato (GTP), uridina trifosfato (UTP), citidina trifosfato (CTP) e inosina trifosfato (ITP).

b) Enlace fosfamida de la fosfocreatina

c) Enlace fosfoenol del fosfoenol piruvato

d) Enlace entre un ácido y un grupo tiol como el acil-CoA o succinil-CoA.

La síntesis de estos compuestos a partir de los compuestos de su degradación realizada mediante fosforilación asociada a reacciones redox requiere la presencia de magnesio.

Además, el magnesio es necesario para utilizar estos enlaces ricos en energía, tanto si transcurren por transferencia como por hidrólisis. Activa las reacciones de transferencia de grupos fosforilados catalizados por fosforil transferasas.

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

3. - Síntesis y actividad de numerosas enzimas. La importancia del magnesio en este apartado deriva tanto de ser elemento constituyente de las moléculas, como su papel en la síntesis de enzimas en particular y de proteínas en general. Además, este catión activa un gran número de enzimas, aproximadamente 300, y esto lo hace por varios mecanismos:

a) En algunos casos el magnesio se encuentra unido al sustrato formando quelatos; el complejo ATP-Mg es un representante típico de este tipo de complejos. El mecanismo propuesto es el siguiente: $Mg + S = MgS$; $MgS + E = MgES = MgP + E$. En esta secuencia el Mg reacciona con el sustrato; como consecuencia de esto el complejo MgS, como el verdadero sustrato reacciona con el enzima.

En varias quinasas, la creatin quinasa por ejemplo, el verdadero sustrato es el Mg-ATP. En este caso el Magnesio no interacciona directa-

mente con el enzima. Puede servir para neutralizar la densidad de carga negativa sobre el ATP y facilitar la fijación al enzima. Los complejos ternarios de esta configuración se conocen como complejos ligados por el sustrato. Este tipo de reacción también ocurre con la hexoquinasa y fosfoglicerato quinasa.

Todas las quinasas, excepto la Piruvato quinasa muscular y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, son complejos ligados por el sustrato.

b) En todos los casos el magnesio se une primero a la enzima que así adquiere su configuración activa capaz de actuar con el sustrato. $Mg + E = MgE$; $Mg + S = MgSE = MgE + P$.

En esta secuencia, el Mg primero reacciona con el enzima. A continuación, se produce un cambio conformacional del enzima como resultado de la activación enzimática. Después de esto el sustrato se une al enzima. Este tipo de reacción lo siguen enzimas como la enolasa, la pirofosfatasa y la piruvato quinasa: El Mg en la piruvato quinasa sirve para quelar el ATP a la enzima. La ausencia del cofactor metálico hace que el ATP sea incapaz de unirse a la enzima. Las enzimas de esta clase son complejos ternarios ligados por el metal. De esta manera, la unión del sustrato al complejo MgE también puede estar relacionada con la participación del Mg.

c) Los dos mecanismos anteriores pueden completarse. El Mg puede formar el complejo ATP-Mg que será el sustrato de una ATPasa, la cual actuará como el sustrato cuando es activada por Mg. En algunas ocasiones el Mg puede inhibir estas proteínas, como ocurre con la ATPasa de la miosina y en algunas guanilato ciclasas.

Las principales enzimas dependientes de ATP que participan en el metabolismo de los principios inmediatos son:

Glúcidos: glucoquinasa, hexoquinasa, galactoquinasa, glucosa-6-fosfatasa, aldolasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, transcetolasa, fosfoglicerato quinasa, etc.

Lípidos: acetil CoA sintetasa, B-cetotiolasa, diglicérido quinasa, fosfatido fosfatasa, lecitin-colesterol-acil transferasa (LCAT), etc.

Ácidos nucleicos y proteínas: RNA polimerasa, DNA polimerasa, ornitil carbamil transferasa, glutamina sintetasa, carbamato quinasa, creatina quinasa, insulina etc.

Otros: fosfatasa alcalina, colinesterasa.

4. -Elemento estabilizador de la membrana celular: Una de las funciones más importantes del Mg es la de constituir complejos con los fosfolípidos que estabilizan las membranas. El déficit del ión incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática aumentando los niveles intracelulares de Ca y P y disminuyendo los de K y fosfato. (Planells et al., 1993) ya que además de los cambios estructurales que ocasiona (Aranda et al., 1989, Lerma et al. 1995) el Mg es esencial para la actividad de la bomba de Na y Ca. Se ha puesto de manifiesto que regula el cotransporte de Na, K, Cl y KCl e influye en el movimiento de iones a través de los canales de Ca, K y Na (Flatman, 1991).

A nivel mitocondrial 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 RNA y junto a los factores de elongación y polimerización forma polipeptidos y la conformación más estable de la proteína. También puede proteger a los lisosomas.

A nivel del núcleo mantiene la integridad física de la doble hélice de DNA, facilita la formación de los RNAm y ayuda a la integridad estructural de los cromosomas.

En resumen de su importancia bioquímica podemos indicar que es necesario para la síntesis de compuestos ricos en energía, transportadores de electrones y enzimas y para el control de sus efectos. Es un regulador esencial en el ciclo celular y tiene un papel importante en la coordinación del metabolismo. Es un agente estabilizador celular y subcelular, necesario para la estabilidad de las membranas plasmáticas, integridad de las mitocondrias, lisosomas, polisomas y cromosomas, y del DNA y RNAm y de los complejos de RNA. Por todo ello el magnesio puede ser un importante eslabón entre los sistemas de transporte y el metabolismo y probablemente su concentración

se encuentre regulada con precisión. Maguire(1990) indica que el Mg puede tener un papel complementario como agente regulador "crónico", al contrario que el Ca que sería "agudo", ajustando la sensibilidad de la respuesta del sistema.

Funciones Fisiológicas

El magnesio es fundamental para numerosas funciones fisiológicas, entre las que podemos brevemente destacar:

1.- Sistema -neuromuscular: interviene este catión en:

- excitabilidad neuronal
- excitabilidad muscular

2.- Sistema cardiovascular:

- Corazón:**
- afecta a la contractibilidad e irritabilidad
- cardioprotector
- antihipóxico
- antiisquémico
- Sistema circulatorio:**
- protege las paredes de los vasos
- vasodilatador

3.- Sistema sanguíneo:

- antitrombótico
- estabiliza los eritrocitos
- aumenta la producción de leucocitos

4. -Otros sistemas:

- necesario en el crecimiento y maduración ósea
- metabolismo mineral
- interviene en la transmisión genética
- Activa la movilidad de los espermatozoides
- Activa las funciones hepáticas
- Interviene en la síntesis de surfactante pulmonar
- Necesario para la síntesis de hormonas
- Interviene en funciones antialérgicas

METABOLISMO

Contenido corporal

El magnesio se encuentra ampliamente distribuido por el organismo, existiendo en una persona, aproximadamente de 20 a 28 g. El 60-65% del

total se encuentra en el hueso, alrededor del 27% en el músculo, 6-7% en otras células y aproximadamente 1% en el líquido extracelular. El magnesio en plasma se puede encontrar libre (55%), acompañado (13%) o unido a proteínas (32%).

Absorción

El 90% del magnesio ingerido se absorbe en el intestino delgado, el resto en estómago e intestino grueso. Actualmente se admite la existencia de dos sistemas de transporte intestinal para el catión, uno mediado por transportador y saturable a bajas concentraciones (2-4 mEq/l), y una difusión simple que se da a altas concentraciones (MacIntyre y Robinson, 1969; Shills, 1988)

Diversos estudios metabólicos ponen de manifiesto que, en condiciones normales, el magnesio se absorbe en una proporción que oscila entre el 45 y 70%. Actualmente no se ha podido demostrar la influencia de la vitamina D sobre la absorción de Mg ya que los estudios que existen muestran resultados contradictorios. El calcio, fosfato, citrato, ácidos grasos, ácido fólico y sales biliares disminuyen la absorción ya que forman con el magnesio compuestos insolubles. Una deficiencia en vitamina B1 y B6 produce un descenso del transporte intestinal del catión. Otro factor muy importante es el equilibrio ácido base, ya que en los casos de acidosis la absorción de magnesio aumenta.

Distribución

Una vez absorbido, el ión es transportado a los distintos tejidos, siendo en el óseo donde se encuentra en mayor proporción. El magnesio óseo se encuentra localizado en los cristales de apatita, al menos en dos formas químicas siendo el hidróxido la porción soluble. Un 20-30% en la superficie de los cristales fácilmente intercambiable y modificado por los niveles séricos, existiendo un equilibrio debido a influencias fisicoquímicas más que enzimáticas (Rapado et al., 1975). El resto se encuentra íntimamente incorporado y no es intercambiable. El magnesio muscular da un índice más real de la cantidad

del catión que existe en el organismo ya que es más fácilmente modificable a efectos homeostáticos.

Excreción

La vía más importante de excreción es la digestiva, con variaciones según el tipo de ingesta: así, si la dieta es muy rica en magnesio las pérdidas en heces pueden llegar a un 75%, mientras que con dietas pobres estas pérdidas se reducen a un 30%. Las pérdidas endógenas son, como en la mayoría de los minerales, muy difíciles de cuantificar, aunque se sabe que hay pérdidas a través de la bilis, jugo intestinal y pancreático.

La tercera parte del magnesio que entra en el organismo por la dieta, se excreta por la orina, la cantidad excretada por esta vía es mínima cuando la ingesta es deficitaria y se estabiliza cuando los aportes son superiores a los normales. Por todo ello, se considera que el riñón es el órgano fundamental en la homeostasis del catión. Del 95-97% del magnesio filtrado es reabsorbido y sólo de un 3-5% es excretado. Entre un 20-30% es reabsorbido en el túbulo proximal, siendo en el tramo ascendente del asa de Henle donde se produce la mayor reabsorción (en este segmento se reabsorbe del 50-60%).

Hay numerosas hormonas que influyen de un modo directo o indirecto sobre la excreción renal. La parathormona y calcitonina aumentan su reabsorción tubular. La hormona del crecimiento, la antidiurética, las suprarrenales, andrógenos y estrógenos aumentan la excreción urinaria. Igualmente la eliminación renal está aumentada por otras sustancias como la glucosa, galactosa, etanol, etc.

Requerimientos de magnesio y biodisponibilidad

En la tabla se indican las ingestas de Mg recomendadas para España, Europa y EE. UU.

TABLA
Ingestas recomendadas de Magnesio (Mg/día)

| | ESPAÑA Inst. Nutr. CSIC | EE.UU. Nat. Res. coun. | EUROPA Nutr. Working. G. |
|------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| EDAD | (1980) | (1989) | (1990) |
| Niños y niñas | | | |
| 0-0, 5 | 60 | 40 | |
| 0, 5-1 | 85 | 60 | |
| 1-4 | 125 | 80 | |
| 4-6 | 200 | 120 | |
| 6-10 | 250 | 170 | |
| Varones | | | |
| 10-14 | 350 | 270 | |
| 14-20 | 400 | 400 | |
| 20 + | 350 | 350 | 420* |
| Mujeres | | | |
| 10-14 | 300 | 300 | |
| 14-50 | 330 | | |
| 50+ | 300 | | |
| Gestación | +120 | 320 | |
| Lactación | +120 | 350 | |

*algunos miembros del Grupo consideran esta recomendación excesiva y otros baja

Los alimentos ricos en magnesio son: levadura de cerveza, chocolate en polvo, frutos secos y cereales.

Hay que tener presente cuando se trata de ingestas recomendadas que hay numerosos factores que pueden modificar la biodisponibilidad de los nutrientes y en concreto en el caso del magnesio dietético, como ya hemos comentado los principales son:

a) altas cantidades de calcio y fosfato

b) la cantidad de proteína de la dieta puede causar balances positivos o negativos de magnesio, dependiendo de las cantidades de estos .

c) La deficiencia de vitamina E induce una deficiencia de magnesio.

d) El exceso de vitamina C da lugar a un descenso en la concentración tisular de magnesio

DEFICIENCIA

La mayor parte de los estudios epidemiológicos (WESTER, 1987) ponen de manifiesto que un alto número de individuos ingieren unos niveles de magnesio inferiores a los recomendados. Los valores obtenidos indican la existencia de altos porcentajes de la población con ingestas inferiores al 80 % de las recomendaciones dietéticas.

Los resultados presentados en el 5 th European Magnesium Congress (VIENA, 1995) muestran que la hipomagnesemia afecta, actualmente a numerosos grupos de la población adulta europea: entre el 12% (Suiza) y el 21% (Austria). En Alemania se ha encontrado que del 30 al 35 % de los adolescentes de 16 a 18 años presentan hipomagnesemia.

Esta situación mantenida durante largos periodos de tiempo podría facilitar o ser la responsable de determinados síntomas que actualmente atribuimos a otras causas o desconocemos. Un ejemplo son las relaciones encontradas entre la

fatiga crónica(Coox, et al., 1991), alteraciones del sueño, Alzheimer y depresión(Lemke, 1995, Widmer et al., 1995) y bajos niveles intraeritrocitarios de magnesio, síntomas que revierten tras el tratamiento con el catión. Todo ello está relacionado con las numerosas funciones bioquímicas y fisiológicas de este mineral que ya hemos descrito anteriormente y que se pueden resumir en:

El magnesio tiene un papel estructural y regulador en el organismo. es un ión activador de numerosos procesos enzimáticos y es esencial para el metabolismo de numerosos minerales. Su deficiencia va a estar relacionada con gran número de alteraciones cardiovasculares y disfunciones renales, gastrointestinales, neurológicas, musculares etc (Seelig, 1980) y otras alteraciones cuya relación, como ya hemos comentado se han establecido recientemente. Igualmente está descrito que los signos y síntomas de

la deficiencia de magnesio se deben a complejas alteraciones electrolíticas secundarias al déficit del catión, y que estas modificaciones de varios electrolitos en la sangre y tejidos, así como de sus ingestas relativas, influyen sobre el desarrollo y manifestación de los cambios químicos y electrolíticos. (Aranda et al., 1987, 1990; Planells et al., 1993, 1994).

Aspectos clínicos de la deficiencia de magnesio

A) Deficit primario de magnesio:

El tetanos latente debido a una deficiencia crónica de Mg representa la forma más común estudiada en la clínica practica y constituye un buen modelo para describir la hiperexcitabilidad neuromuscular debida al déficit primario de Mg.

Tetania latente del adulto debida al déficit primario de Magnesio:

Los principales signos son: anestesia faríngea, disnea, tremor, neurastenia matinal, vértigo, insomnio, manifestaciones periféricas como parestesias, fasciculación muscular, contracturas, mioclonias y signos funcionales como palpitaciones, síncope etc. Todo esto ocurre en un contexto de "crisis de ansiedad" con hiperventilación que causa alcalosis respiratoria y perpetuación de las crisis.

Esta tetania debida a déficit de magnesio, es una tetania con niveles normales de calcio y sin hipercalcemia e hipomagnesemia. Esta tetania revierte con la administración oral de dosis fisiológicas de magnesio. La falta de magnesio en la dieta es el factor fundamental, pero no único en muchos casos, en el origen de la deficiencia primaria. El déficit de magnesio provoca una hiperexcitabilidad neuromuscular difusa que afecta a todo el sistema nervioso, voluntario y autonómico (Durlach, 1971).

El magnesio actúa como una membrana estabilizadora a todos los niveles. Varios argumentos están a favor del origen intracelular de las alteraciones neuromusculares. La aparición de hiperexcitabilidad, durante una experiencia en deficiencia, requiere una falta prolongada que necesariamente afecta al magnesio intracelular, ya que representa casi el total de la reserva de magnesio del organismo. Por otra parte, hay formas clínicas sin disminución del magnesio extracelular, alter-

nado en el mismo paciente niveles bajos y después normales de magnesio plasmático y, finalmente, una reducción frecuente de magnesio eritrocitario. Todo esto pone de manifiesto el papel del magnesio intracelular en la fisiopatología de la hiperexcitabilidad nerviosa en déficit crónico del mismo, pero no podemos rechazar los cambios extracelulares del catión. Es arriesgado extrapolar clínicamente el nivel de magnesio medido de un tejido al de otro Tejido. La disminución del nivel de Mg eritrocitario no implica una disminución paralela en el aparato neuromuscular.

—Bases bioquímicas de la hiperexcitabilidad

El magnesio permite la estabilidad del equilibrio electroquímico de la membrana, el control de los movimientos de Na y K, P y Ca y es necesario para el almacen y liberación del neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico. También puede a nivel celular tener un efecto en las células sobre la producción de dos segundos mensajeros: AMPc y GMPc. El déficit de Mg induce a la despolarización por una reducción en la síntesis y liberación de AMPc. Esta acción está reforzada por el incremento de los niveles del antagonista GMPc, la guanilato ciclasa es dependiente de Ca e inhibida por el Mg.

Los efectos celulares directos del déficit de Mg tienden a reducir los niveles de AMPc, los efectos sistémicos tienden a inducir una liberación de catecolaminas (Günter et al., 1980) que a través de b-receptores aumentan la producción de AMPc. El déficit de Mg provoca secundariamente una liberación de Histamina. Se tiende a atribuir el comportamiento inverso de los dos ciclonucleótidos a la magnesiodependencia de adenilciclasa y la calciodependencia de guanilciclasa.

La estimulación a (vagotomía) provoca una liberación de serotonina e histamina que aumentan el nivel de GMPc. Este aumento puede representar una mayor modificación celular de déficit de Mg y constituye un sustrato esencial de distonía autonómica.

Los efectos celulares en sistema nervioso central no dependen de los niveles de Mg, el cual aquí es muy estable (Lerma et al., 1993). Sin embargo, durante el déficit de Mg hay un incremento en el turnover de los neurotransmisores aminérgicos. A la inversa, el turnover del GABA y la taurina, está con frecuencia reducido. Este conjunto de cambios tienden al incremento de

GMPc y disminución de AMPc dependiente de receptores catecolaminicos.

—Efecto sobre los organos

La deficiencia crónica de Mg conduce a lesiones tróficas neuromusculares (Durlach, 1985): degeneración de las células de Purkinje, vasculitis, alteración de la mielina, efectos en el hipocampo, calcificaciones en cerebro, ahora bien, actualmente se sabe que las modificaciones en el sistema nervioso responden a alteraciones de la función, más que a cambios histológicos y/o celulares. Las formas tetánicas de déficit de magnesio crónico se complican en un tercio de los casos por disquemia valvular mitral y se han descrito alteraciones valvulares y cardiopatías en estudios experimentales magnesio deficientes (Seelig, 1980; Rayssiguier y Durlach, 1981)

—Formas sintomáticas del deficit primario de magnesio

Alteraciones de la conducta y el comportamiento, astenia. Cambios en el metabolismo de diversos minerales: hierro, Zn, potasio, cobre, selenio, calcio, fósforo (Planells et al., 1995, Jimenez et al., 1997a. Planellset al., 1997; Jimenez et al., 1997; Sanchez-Morito et al., 1999). El déficit de magnesio muestra tres aspectos clinicos de hipocalcemia (que aparece en un 25% de los casos): hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo y deficiencia de vitamina D. En estos tres casos no hay respuesta a la sobrecarga de calcio o de vitamina D, pero sí hay respuesta a la ingesta de magnesio. Experimentalmente el déficit de magnesio induce lesiones de osteomalacia y osteoporosis.

Aunque el prolapso de la válvula mitral representa la patología más frecuente de déficit primario de magnesio tambien puede inducir efectos perjudiciales vasculares y miocardicos, actuando sobre el metabolismo fosfo/calcio, sodio/potasio, sobre el equilibrio de lipidos (Lerma et al., 1985) y lipoproteínas (Rayssiguier, 1981), peroxidación lipídica, proteínas (Rico et al., 1995) y carbohidratos, sobre las funciones de las membranas, plaquetas, sobre la homeostasis, factores inmunes y actividad vasomotora.

B) Déficit de magnesio secundario

El déficit puede aparecer en diversas situaciones patológicas, así como en enfermedades

de origen iatrogénico. En cualquiera de estas situaciones puede ser inducido por una insuficiente incorporación al organismo, alteraciones en la regulación del metabolismo del ión o excesivas pérdidas.

1. -Déficit de magnesio secundario a ingestas inadecuadas y /o malabsorción

La deficiencia severa se presenta en tecnicas de nutrición parenteral, aspiración, fistulas y tratamiento de la obesidad con terapia de ayuno

Son más frecuentes las ingestas inadecuadas moderadas que las severas. Las ingestas deficientes moderadas, son las que dan lugar a las formas cronicas de déficit de magnesio. Estos casos son curables con ingestas paliativas. Las causa más frecuentes son dietas desequilibradas causadas por tratamientos largos, pero en ocasiones son causadas por selección de nutrientes antagonistas (productos lacteos, calcio, fosforo, potasio, celulosa) (Seelig, 1981), y otras veces por perdida de peso, diabetes, dislipemias, insuficiencia renal, constipación.

Hay dos circunstancias que favorecen la inducción de una ingesta deficiente, por un lado una reducción cuantitativa debida a anorexia y/o vómitos y por otro fases anabolicas debidas a ejercicio físico o en determinadas situaciones fisiológicas (lactancia, crecimiento, embarazo). Grandes dosis de calcio provocan un balance negativo de magnesio y lo mismo ocurre con sobrecarga oral de fósforo, hecho de gran importancia ya que las dietas actuales contienen cantidades elevadas de fósforo. Tambien dosis farmacológicas de vitamina D y una ingesta excesiva de productos lacteos, especialmente si la leche está enriquecida con vitamina D, pueden participar en el origen del déficit de magnesio. Otros factores relacionados con el déficit de magnesio pueden ser: exceso de factores alcalinos, hipercalcemia, ingesta de grandes dosis de potasio y de citricos. Tambien la fibra dietética tiende a reducir la absorción de magnesio por aumentar el tránsito intestinal y por complejarse con minerales.

Las dietas bajas en calorías para obesidad, diabetes e hiperlipemias son bajas en magnesio. Las dietas ricas son de hecho las altas en calorías. Las dietas habituales aportan alrededor de 120 mg/1000 Kcal, por tanto, una dieta con menos de 2000 Kcal es deficiente. Además, dietas hipocalóricas son a menudo muy altas en proteínas, lo que aumenta las necesidades de Mg.

La causa más frecuente de déficit secundario de Mg es el alcoholismo crónico por la insuficiente ingesta, la malabsorción, hiperexcreción intestinal, pérdidas por el sudor (delirium tremens) e hipermagnesuria (por insuficiencia hepática).

El déficit de Mg debido a malabsorción se observa en dos circunstancias: hipomagnesemia neonatal (error del metabolismo debido transmitido por un gen autosómico recesivo), posiblemente debida a una malabsorción selectiva al magnesio y en síndrome de malabsorción generalizada (reducción de la superficie de absorción o inflamación por tóxicos o irradiación).

2. -Déficit de magnesio secundario a alteraciones en su regulación metabólica.

Este tipo de déficit es el típicamente conocido como por "deplección de magnesio". En algunos casos, el déficit no puede ser compensado por un simple aumento en la ingesta, requiere una identificación y corrección de la alteración metabólica neuro-endocrina que causa el problema. En este apartado podemos incluir los déficits de Mg secundarios debidos a:

—Estrés: antagonista de los tres principales elementos hormonales de la homeostasis del magnesio (Durlach, 1988). Las catecolaminas, hormonas corticoadrenales, tiroideas y ADH producen hipermagnesuria asociada a la hipomagnesemia.

—Alteraciones endocrino-metabólicas: varias enfermedades relacionadas con alteración de glándulas endocrinas que controlan la homeostasis de Mg o con una producción anormal de hormonas que pueden dañar el equilibrio del catión.

Entre estas alteraciones destacan:

—hipo e hiperparatiroidismo: En el hipoparatiroidismo deriva de las funciones fisiológicas de la PTH, aumenta la absorción intestinal y reabsorción tubular. En el hipertiroidismo es debido a la hipercalcemia.

—Diabetes: La cetoacidosis produce una diuresis osmótica que genera hipermagnesuria. Además los cambios de membrana en la diabetes pueden afectar al gradiente entre magnesio intra y extracelular. Los tratamientos antidiabéticos que normalizan la glucemia pueden corregir los niveles bajos de magnesio por existir una relación entre la glucosa y el magnesio plasmático.

—Hipertiroidismo: El aumento del metabolismo originado por el exceso de hormonas tiroideas aumenta la necesidad de magnesio. La hipermagnesuria es debida a una acción renal directa y a efectos indirectos.

—Sobrecarga de Estrógenos: facilitan el acúmulo de Mg en el citoplasma de la célula diana, disminuyendo el magnesio disponible de otros compartimentos.

—Hormona antidiurética: aumentan los niveles de Mg urinario al igual que otros antidiuréticos. El déficit de Mg contribuye a una progresiva expansión del compartimento extracelular, particularmente peligroso en condiciones de antidiuresis.

—Mineralocorticoides: Causan un déficit de magnesio secundario indirecto por un doble mecanismo, incrementan la excreción urinaria de Mg a través de la hipervolemia por un lado y del déficit de potasio por otro.

3. -Déficit de magnesio secundario a excesivas pérdidas.

La excreción de magnesio se realiza fundamentalmente a través del riñón, por tanto gran parte de las nefropatías y tubulopatías, tanto orgánicas como funcionales van acompañadas de hipomagnesuria.

Entre las tubulopatías, unas afectan exclusivamente al Mg, mientras que en otros casos se ven afectados más iones, Mg y K (síndrome de Welt y síndrome de Bartter) o Mg y Ca. El estado más avanzado de esta nefropatía va acompañado de nefrocalcinosis. Distintas formas de nefropatías crónicas también pueden estar acompañadas de pérdidas urinarias de magnesio, como la acidosis tubular renal, ciertas formas de glomerulonefritis, especialmente pielonefritis, hidronefrosis y nefrosis, y en general, todas las formas de nefropatías que tienen en común una lesión tubular (Durlach, 1988).

Las nefropatías funcionales que causan hipermagnesuria, en la mayoría de los casos están causadas por factores nutricionales, como el ayuno, deficiencias de potasio, fósforo, vitamina B6, vitE, exceso de proteína. o factores neuro-endocrinos, como el estrés, problemas de paratiroides, exceso de ADH o producción de aldosterona, hipertiroidismo, diabetes, hipercalcemia y/o hipercalcemia (Durlach, 1988).

4. -Déficit de magnesio secundario a tratamientos farmacológicos.

Diversos tratamientos (aminoglucosidos) y la terapia anticancerígena origina un déficit de magnesio y frecuentemente hiperexcreción de potasio.

La causa iatrogénica más frecuente de déficit de Mg se observa durante ciertos tratamientos con diuréticos. La diuresis osmótica inducida por manitol, glucosa o urea aumentan el Mg urina-

rio. La furosemina y el ácido etacrínico son los que causan mayores pérdidas. Las tiazidas reducen el calcio urinario y producen una ligera elevación de la magnesuria, sin embargo su uso prolongado puede causar un déficit serio de Mg.

En pacientes, con tratamientos prolongados de diuréticos, el déficit de Mg origina hiperexcitabilidad neuromuscular, astenia y arritmias cardiacas. Estas arritmias son la principal complicación del tratamiento con diuréticos.

TOXICIDAD

La hipermagnesemia puede desarrollarse por tratamientos con sales de magnesio o con drogas que contienen el ión (antiácidos, catárticos) cuando existe una insuficiencia renal.

Con niveles próximos a los 8 mEq/l comienza a aparecer depresión central y la anestesia

profunda con valores de 20 mEq/l. Otros autores observan que la secuencia es como sigue: parálisis en los músculos esqueléticos, depresión respiratoria, coma y muerte. La infusión de Ca contrarresta la toxicidad del magnesio (Seelig, 1980)

BIBLIOGRAFIA

- Aranda P., López-Jurado M., Llopis J., Urbano G. (1986): Magnesium utilization during gestation in the rat and effect of hydrocortisone on it. *J. Nutr. Sci. Vitaminol* **32**, 237-244.
- Aranda P., López-Jurado M., Llopis J., Mataix J., Urbano G. (1987): Nutritive utilization of Ca and Mg in Mg-deficient rats: a recovery study. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. **33**, 451-459.
- Aranda P., López-Frias M., López-Jurado M., Llopis J. and Urbano G. (1989): Nutritive availability of magnesium and calcium in Mg-supplemented diets. *J. Nutr. Sci. vitaminol*, **35**, 81-89.
- Aranda P., Lopez-Frias M., López-Jurado M. llopis J., Rivero M., Mataix J., Urbano G. (1990): Recovery study in mg-rats given an organic source of Mg. *Ann. Nutr. Met.* **34**, 244-251.
- Cox M, . I., Campbell M. I., Dowson D. (1991): Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* **337**, 757-760.
- Durlach J. (1971): Deficit magnesique et pathologie osteo-articulaire. Rapport presente au 1 Symposium Intern. Sur le deficit magnesique en Pathol. Humaine, I vol. Des Rapports, SGEMV ed Vittel, 251-296.
- Durlach J. (1975): Rapports experimentaux et cliniques entre magnesium et hypersensibilite. *Rev. Franç. Allerg.* **15**, 133-146.
- Durlach J. (1988) : Magnesium in clinical practice. London: John Libbey.
- Durlach J., Rayssiguier Y., Laguitton A. (1980): Le besoin en magnesium et son apport dns la ration. *Medecine et Nutrition*, **16**, 15-21.
- Durlach J., Bac P., Durlach V., Durlach A., Bara M., and Guiet-Bara A. (1997 a) : Are age-related neurodegenerative diseases linked with various types of magnesium depletion?. *Magnesium Research* **10**, 339-353.
- Durlach J., Bac P., Durlach V., Bara M., Guiet-Bara A. (1997 b) : Neurotic, neuromuscular and autonomic nervous form of magnesium imbalance. *Magnesium Research* **10**, 169-195.
- Durlach J., Bac P., Durlach V., Rayssiguier Y., Bara M., Guiet-Bara A. (1998): Magnesium status and ageing: An update. *Magnesium Research* **11**, 25-42.
- Flatman PW. (1991): Mechanism of magnesium transport. *Ann. Rev. Physiol.* **52**, 259-271.
- Günther T., Averdunk R., Ising , H. (1980): Biochemical mechanism in magnesium deficiency. In: Cantin M., Seelig, *Magnesium in health and disease*, Spectrum Press. New York-London, 57-65.
- Jimenez A., Planells E., Aranda P., Sanchez-Viñas M., Llopis J. (1997): Changes in bioavailability and tissue distribution of selenium caused by magnesium deficiency in rats. *J. Am. Coll. Nutr.* **16**, 175-180.
- Jimenez A., Planells E., Aranda P., Sanchez-Viñas M. And Llopis J. (1997): Changes in bioavailability and tissue distribution of copper caused by magnesium deficiency in rats. *J. Agr. Food. Chem.* **45**, 4023-4027.
- Lemke M. R. (1995): Plasma magnesium ratio in severe dementia of the Alzheimer type. *Biol. Psychiatry.* **37**, 341-343.
- Lerma A., Planells E., Aranda P., Llopis J. (1993): Evolution of magnesium deficiency in rats. *Ann. Nutr. Metab.* **37**, 210-217.

- Lerma A., Planells E., Aranda P., Llopis J. (1995): Effect of magnesium deficiency on fatty acid composition of the erythrocyte membrane and plasma lipid concentration in rats. *J. Nutr. Biochem.* **6**, 577-581.
- MacIntyre I., Robinson C. J. (1969): Mg and the gut: experimental and clinical observation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **162**, 865-873.
- Maguire M. E. (1990): Magnesium: a regulated and regulatory cation. En Sigel H., Sigel A. *Metal ions in biological systems*. Ed Marcel Dekker Inc., New York, 137-153.
- Planells E., Aranda P., Perán F., Llopis J. (1993): Changes in calcium and phosphorus absorption and retention during long-term magnesium deficiency in rats. *Nutr. Res.* **113**, 691-699.
- Planells E., Aranda P., Lerma A., Llopis J. (1994): Changes in bioavailability and tissue distribution of zinc caused by magnesium deficiency in rats. *J. British. Nutr.* **72**, 315-323.
- Planells E., Llopis J., Perán A., Aranda P. (1995): Changes in tissue calcium and phosphorus content and plasma concentrations of parathormone and calcitonin after long-term magnesium deficiency in rats. *J. Am. Coll. Nutr.* **14**, 292-298.
- Rapado A., Castrillo J. M., Arroyo M., Traba M. L., Calle M. (1975): Magnesium deficiency rickets a clinical study. In: Norman, A., *Vitamin D and problems related to uremic bone disease*, I vol, de Gruyter, W., Berlin, 453-460.
- Rayssiguier Y., Durlach J., (1981): Deficit magnésique marginal et lésions hépatiques expérimentales du rat. *Med. Chir. Dig.* **10**, 312-316.
- Rayssiguier Y., Gueux E., Weiser D. (1981): Effect of magnesium deficiency on lipids metabolism in rats fed a high carbohydrate diet. *J. Nutr.* **111**, 1876-1883.
- Rico M. C., Lerma A., Planells E., Aranda P., Llopis J. (1995): Changes in the nutritive utilization of protein induced by Mg deficit in rats. *Inter. J. Vit. Nutr. Res.* **65**, 122-126.
- Sanchez-Morito N., Planells E., Aranda P., Llopis J. (1999): Magnesium-manganese interactions caused by magnesium deficiency in rats. *J. Am. Coll. Nutr.* **18**, 475-480.
- Seelig M. S. (1980): Mg deficiency in the pathogenesis of the disease: Early roots of cardiovascular, skeletal and renal abnormalities. Plenum Press New York, 488.
- Seelig M. S. (1981): Magnesium requirements in human nutrition. *Mag. Bull.* **3**, 23-47.
- Shills M. E. (1969). Experimental human magnesium depletion. *Med* **48**, 61-85.
- Shills M. E. (1988): Magnesium in health and disease. *Ann. Rev. Nutr.* **8**, 429-436.
- Simon D., Lu Y., Choat K., Velazquez H., Al-Sabban E., Praga M. Casar, G., Bettinelli A., Colussi G., Rodriguez-Soriano J., McCredi D., Milford D., Sanjad S., Lifton R. (1999): Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg resorption. *Science*, **285**, 103-106.
- Wester P. O. (1987): Magnesium. *Am. J. Clin. Nutr.* **45**, 1305-1312.
- Widmer J., Henrotte J. G., Rafin Y., Bovier Ph., Hilleret H., Gaillard J. M. (1995): Relationship between erythrocyte magnesium, plasma electrolytes and cortisol and intensity of symptoms in major depressed patients. *J. Affective. Dis.* **34**, 201-209.