

ARTÍCULO DE REVISIÓN

HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO: IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS.

Murillo Rojas, Fernando¹; Arrieta Leandro, María Cristina¹; Ellis Wegley, Catherine¹ y Dobles Bermúdez, Elliott¹.

¹Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Resumen: La deficiencia moderada o severa de magnesio (Mg^{2+}) lleva a anormalidades bioquímicas y manifestaciones clínicas relacionadas con el músculo esquelético, músculo cardíaco y patologías renales. El Mg^{2+} participa en múltiples procesos homeostáticos como el metabolismo energético, la duplicación y transcripción de material genético, el transporte de sustancias a través de la membrana citoplasmática y reacciones enzimáticas. La regulación de las concentraciones de Mg^{2+} en el líquido extracelular y en el líquido intracelular depende de factores hormonales (insulina y hormona paratiroidea); intestinales (absorción paracelular) y renales (reabsorción en el asa de Henle); además de los depósitos de reserva en hueso y músculo. A pesar de que el Mg^{2+} está presente en varios alimentos, estudios en subpoblaciones costarricenses evidencian dietas con inadecuado aporte de Mg^{2+} . La hipomagnesemia provocada por dietas insuficientes de Mg^{2+} contribuye a desarrollar procesos patológicos tales como calambres, arritmias e hipertensión arterial. La presente revisión pretende describir las bases de la función del Mg^{2+} en la fisiología humana; los mecanismos de absorción, regulación, excreción y su homeostasis, así como la importancia clínica de los efectos de su baja ingesta, la cual se vuelve cada vez más prevalente.

Palabras clave: Magnesio, homeostasis, hipomagnesemia, músculo estriado. Fuente: MeSH.

Recibido: 27 Julio 2017. Aceptado: 5 Septiembre 2017. Publicado: 25 Octubre 2017.

MAGNESIUM HOMEOSTASIS: PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL IMPLICATIONS.

Abstract: Moderate or severe Mg^{2+} deficiency produces biochemical abnormalities and clinical manifestations associated with skeletal and cardiac muscles, and renal pathologies. Mg^{2+} is involved in many homeostatic processes such as energetic metabolism, genetic material duplication and transcription, transport of substances across the cell membrane and enzymatic reactions. Regulation of intracellular and extracellular Mg^{2+} concentration depends on hormonal factors (insulin and parathormone), intestinal factors (paracellular absorption), renal factors (Henle loop reabsorption); as well as reservation deposits in bones and muscles. Even though a wide variety of food contains Mg^{2+} , Costa Rican subpopulation studies demonstrated that their diet has a low intake of Mg^{2+} . The hypomagnesaemia produced by Mg^{2+} poor diets contributes to develop pathological processes such as cramps, arrhythmias and arterial hypertension. This review pretends to describe the basis of the human physiology of Mg^{2+} functions, absorption regulation excretion and homeostatic pathways, as well as the clinical importance of low intake of Mg^{2+} effects, which become more prevalent.

Key words: magnesium, homeostasis, hypomagnesaemia, striated muscle. Source: MeSH.

INTRODUCCION

El magnesio (Mg^{2+}) está ampliamente distribuido en la naturaleza: es el cuarto catión más abundante en el cuerpo humano y el segundo catión intracelular, además, es el octavo elemento más abundante en la tierra y el segundo catión más abundante en agua de mar [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11]. El Mg^{2+} está involucrado en más de 300 reacciones enzimáticas en el cuerpo, incluyendo todos los procesos que involucran el ATP, además se encuentra distribuido en los distintos compartimentos corporales (Ver Tabla n.º 1 y Figura n.º 1) [1,12,13, 14].

A pesar de su importancia, y de que el Mg^{2+} está presente en múltiples alimentos; no obstante, su ingesta ha disminuido, hasta el punto en que se ha dicho que la mayoría de las personas no alcanza las recomendaciones diarias. Situación que se relaciona con el alto consumo de productos refinados y altamente procesados, en sustitución de alimentos integrales o menos procesados [13,15].

La manifestación clínica de los bajos niveles de Mg^{2+} en la circulación (hipomagnesemia) no se hace evidente hasta que la deficiencia es moderada o severa.

En individuos sin patologías crónicas es poco común la sintomatología, pero en personas hospitalizadas aumenta la incidencia, más aún si se asocia a una dieta inadecuada [16]. El balance negativo del Mg^{2+} se asocia con alteraciones en la función fisiológica normal del cuerpo humano [13,15,17], tanto cuando se altera la concentración plasmática de Mg^{2+} como cuando ocurre la depleción de las reservas (Ver figura n.º 1) [18].

Dada la importancia descrita del Mg^{2+} en el mantenimiento de la homeostasis, se presenta una revisión bibliográfica de los principales procesos en los que está implicado el Mg^{2+} : absorción, biodisponibilidad, el manejo intestinal y renal; así como las implicaciones clínicas del Mg^{2+} sobre el músculo estriado y algunas patologías renales de tipo hereditarias.

Tabla n.º 1. Distribución del Mg²⁺ en el organismo, según porcentajes y masas.*

Distribución	Masa (mg)*	Porcentaje (%) +
LIC y tejidos	23760	99
Hueso	13200	55
Músculo	10560	44
LEC y plasma	240	1
Ligado a proteínas	72	0,3
Ionizado o acomplejado **	168	0,7
Total	24000	100

(*): Valor promedio para el hombre prototipo de 70kg.

(**): Este es el porcentaje biológicamente activo y que puede ser filtrado.

(+): Porcentaje calculado sobre el porcentaje total del cuerpo.

Fuente: [2,10,16].

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en revistas científicas indexadas en PubMed, ScienceDirect, Scielo y Physiology reviews. La búsqueda se realizó con los términos “magnesium”, “hipomagnesemia”, “magnesium homeostasis”. Se prefirieron los artículos con antigüedad menor de 7 años, sin embargo, se incluyó artículos que, por su contenido o aporte, se pueden considerar fundamentales en el manejo de este tema. Las imágenes fueron dibujadas con el *software* Adobe Illustrator®.

Funciones fisiológicas del Mg²⁺

El Mg²⁺ cumple funciones fisiológicas importantes en los procesos como:

1. Metabolismo energético

La acción del Mg²⁺ está principalmente relacionada con la utilización del ATP y por lo tanto, con todos los procesos celulares. Es esencial para la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico [3,10]; por lo que forma parte del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Además, al unirse a metaloenzimas participa en la síntesis mitocondrial de fosfatos energéticos como ATP [19].

2. Síntesis y estabilización de ácidos nucleicos

El Mg²⁺ es un cofactor importante de las enzimas responsables de la transcripción, traducción y replicación de ácidos nucleicos (ARN y ADN); por ejemplo, estabiliza la conformación activa de la ADN polimerasa I [19].

Una vez sintetizado el material genético, el Mg²⁺ se une a ribosas y desoxirribosas en aniónicas formando un complejo de mayor estabilidad [1,2,8,10,13], lo anterior induce importantes cambios fisicoquímicos que afectan la duplicación y el mantenimiento del ADN así como la transcripción, ya que la unión de Mg²⁺ al ARNt da lugar a estructuras que no pueden ser duplicadas por la unión de otros metales [1,2,8,10,13].

3. Regulación de sistemas de segundos mensajeros

En el sistema de la adenilato ciclasa, el proceso de disociación de la proteína G en las subunidades α y βγ requiere la presencia de GTP y Mg²⁺. Se sabe que el sustrato de la adenilato ciclasa es Mg²⁺•ATP (complejo Mg²⁺ con ATP). Además, existe evidencia de un sitio de unión para el Mg²⁺ en dicha enzima, por medio del cual aumenta directamente su actividad [19].

Como parte de la vía Gq, se ha descrito el papel del Mg²⁺ en la acción de la fosfolipasa C [3,10]. Por ejemplo, la enzima responsable de la desfosforilación del inositol trifosfato (IP₃) requiere la presencia de Mg²⁺ a concentraciones fisiológicas; pero a mayores concentraciones parece disminuir el calcio (Ca²⁺) intracelular por dos mecanismos: 1) inhibición no competitiva de la unión del IP₃ a su receptor e 2) inhibición de la liberación de Ca²⁺ vía canales activados por IP₃ [19].

4. Regulación de proteínas de transporte

El Mg²⁺ juega un papel importante en la regulación de las concentraciones del líquido extracelular (LEC) y líquido intracelular (LIC) de potasio (K⁺) y Ca²⁺.

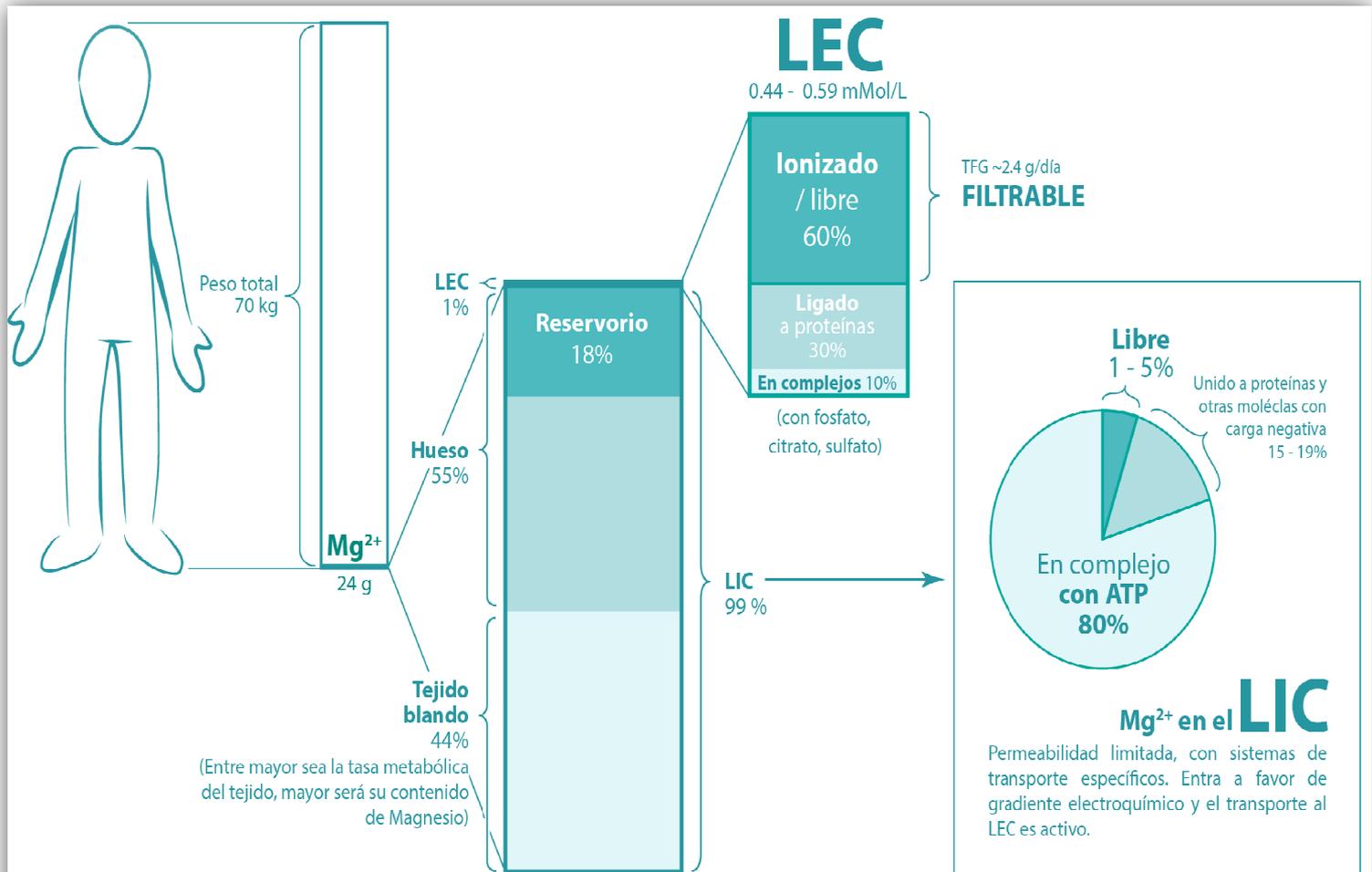


Figura No.1. Distribución del Mg^{2+} por compartimentos corporales. Alrededor de 99% del Mg^{2+} se encuentra en el LIC, principalmente en complejos con ATP (80%). Del 1% restante que se encuentra en el LEC, 60% se encuentra libre y el resto forma complejos o está ligado a proteínas (principalmente albúmina). Aproximadamente una tercera parte del Mg^{2+} que se encuentra en el hueso es la porción que funciona como reserva ante cambios en la concentración de Mg^{2+} en sangre o en el citosol y corresponde aproximadamente a un 18% del Mg^{2+} corporal.

Se ha observado que un déficit de Mg^{2+} resulta en la depleción intracelular de K^+ [9,10]. El Mg^{2+} es necesario para el transporte activo de K^+ fuera de las células por la Na^+/K^+ ATPasa[9]. Otro mecanismo que lleva a la pérdida de K^+ es un aumento del eflujo en las células a través de un canal de K^+ modulado por Mg^{2+} , como se ha observado en músculo esquelético y cardiaco, en los cuales la deficiencia de Mg^{2+} conduce a una disminución intracelular de K^+ , con efecto arritmogénico [10]. Por otra parte, el Mg^{2+} tiene efecto sobre canales rectificadores de entrada de K^+

(Kir), los que permiten un mayor influjo de K^+ que eflujo [9,10].

Al Mg^{2+} se le ha llamado el “bloqueador fisiológico natural de los canales de Ca^{2+} ”, ya que cuando existe depleción de Mg^{2+} , el Ca^{2+} intracelular se eleva. Esto puede ser el resultado tanto de un aumento del Ca^{2+} extracelular, así como de un aumento de su liberación desde los depósitos intracelulares [9,10].

Se ha demostrado que el Mg^{2+} disminuye el influjo de Ca^{2+} a través de canales lentos de Ca^{2+} . Además, el Mg^{2+} disminuye el transporte de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico al citosol vía IP_3 y se ha observado también que el IP_3 tiene una capacidad inversa para liberar Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares en respuesta a cambios en los niveles de Mg^{2+} , lo que también contribuye a un aumento intracelular de Ca^{2+} al disminuir los niveles de Mg^{2+} [9].

5. Reacciones enzimáticas

El Mg^{2+} forma complejos con una gran variedad de moléculas orgánicas esenciales para muchas reacciones enzimáticas [2,9,10,20] por medio de tres interacciones generales:

- Como sustrato, formando un complejo con una enzima.
- Alterando directamente la estructura de una enzima.
- Desempeñando un papel catalítico.

El Mg^{2+} como cosustrato, se presenta como un complejo con nucleótidos fosfatados de alta energía. Como ya se expuso previamente, dentro de las enzimas que requieren este complejo como sustrato están las quinasas, proteínas G, ATP sintasas y aquellas que hidrolizan ATP.

También, el Mg^{2+} puede participar de reacciones enzimáticas, actuando como estabilizador de la conformación activa o realizando una inducción de la expresión del sitio de activo enzimático, por ejemplo, como ocurre con la enolasa, la cadena ligera de la miosina, la glutamina sintasa y la piruvato quinasa [19].

6. Estabilización de membranas

El Mg^{2+} , el Ca^{2+} y algunos otros cationes reaccionan con carboxilatos polianiónicos hidrófilos y fosfatos de los diversos componentes de la membrana y la estabilizan; por lo tanto, afectan la fluidez y la permeabilidad de la misma, influyendo así sobre

canales iónicos, transportadores y transductores [10].

Homeostasis del Mg^{2+}

El mantenimiento de las concentraciones séricas de Mg^{2+} dentro de un intervalo estrecho (0,44-0,59 mmol/L) se basa en acciones coordinadas entre riñón, intestino y hueso (Figura n.º 1), bajo el control de la hormona paratiroidea (PTH) [3,21,22,23,24,25].

El manejo sistémico del Mg^{2+} sigue siendo ampliamente desconocido. Se sabe que el Mg^{2+} puede modular la secreción de PTH de una manera similar a como lo hace el Ca^{2+} , ya que el aumento en los niveles de Mg^{2+} inhibe la liberación de PTH, sin embargo, sigue siendo la calcemia el estímulo más importante en la secreción de esta hormona [3,21,22,23,24,25].

Las diferencias entre los efectos del Ca^{2+} y el Mg^{2+} en las respuestas secretoras de las glándulas paratiroideas son mediadas por receptores sensibles a las concentraciones de Ca^{2+} extracelular (CaSR, *Calcium sensing receptor*), dicha diferencia podría residir en su capacidad de unirse al receptor y/o su participación en la cascada de señalización celular iniciada por los CaSR [23,26]. Estudios recientes sugieren que el transporte de Ca^{2+} al LIC puede ser secundario a la afluencia de Mg^{2+} [9]; otros estudios investigan cómo las fluctuaciones en las concentraciones intracelulares de Mg^{2+} en las glándulas paratiroideas influyen en la señalización del CaSR, la afluencia de Ca^{2+} y, en última instancia, la secreción de PTH [3,10,22,23,24,25].

A nivel intracelular, la concentración de Mg^{2+} citoplasmático se mantiene en rangos constantes a pesar de variaciones suprafisiológicas en el LEC y se cree que es debido a la baja permeabilidad de la membrana al ión. El equilibrio del Mg^{2+} en el LIC requiere que sea transportado activamente fuera de la célula, un transporte que parece estar acoplado al eflujo de sodio (Na^+). El influjo de Mg^{2+} parece estar mediado por un cotransporte de Na^+ .

Se han clonado al menos siete canales transmembrana para el Mg^{2+} , incluyendo el NIPA2 (*Non - imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome 2*), el MagT1 (*Magnesium transporter 1*) y el TUSC3 (*Tumor Suppressor Candidate 3*) [10, 18].

Los tejidos varían en cuanto a la tasa de recambio del Mg^{2+} y al porcentaje de Mg^{2+} total; la tasa de intercambio en corazón, hígado y riñón excede a la de músculo esquelético, linfocitos, eritrocitos, cerebro y testículos [3,21,22,23,24,25].

Los procesos que mantienen o modifican la relación entre el Mg^{2+} total e ionizado interno y externo son aún poco comprendidos. Lo que sí se ha observado, es que cambios en el Mg^{2+} citosólico regulan la actividad de algunos canales (como los TRPM6 y los TRPM7) [2,3,6,9,10,28,29].

El transporte de Mg^{2+} en las células podría estar influido por factores farmacológicos y hormonales. En estudios, la activación de la proteínquinasa C por el diacilglicerol estimularon, a su vez, el influjo de Mg^{2+} sin alterar el eflujo. Por otra parte, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) ha demostrado aumentar el transporte de Mg^{2+} en el músculo liso vascular [30] y la insulina junto con la dextrosa aumentaron la absorción de Mg^{2+} en varios tejidos, incluyendo el músculo esquelético y cardíaco [31]. Los mecanismos de transporte del Mg^{2+} inducidos por insulina son probablemente el resultado de su efecto sobre la proteínquinasa C (PKC) y podrían ser un factor responsable en la disminución de la concentración sérica de Mg^{2+} observada durante la terapia con insulina en pacientes con cetoacidosis diabética [31].

Los investigadores han planteado la hipótesis de que este sistema de captación hormonal de Mg^{2+} también controla la concentración de Mg^{2+} en los compartimentos celulares, teniendo un efecto regulador sobre las enzimas sensibles al Mg^{2+} [9].

Balance diario del Mg^{2+}

El Mg^{2+} se absorbe en el intestino, se almacena principalmente en el hueso y el exceso se excreta por vía renal y en las heces (ver Figura n.º 1, n.º 2 y n.º 3) [32].

De la ingesta total de Mg^{2+} , se absorbe entre un 30 - 50% por la vía intestinal (aproximadamente 130 - 210 mg/día). Cuando la ingesta de alimentos se restringe, la absorción fraccional en intestino puede llegar a 80% y puede reducirse hasta 20% en dietas altas en Mg^{2+} [32,33].

La filtración glomerular del Mg^{2+} corresponde aproximadamente a 2000 - 2400 mg/día, del cual se reabsorbe un 96%. En caso de depleción, el riñón es capaz de bajar la excreción de Mg^{2+} a <1% de la masa filtrada, mientras que en ingesta excesiva, la excreción es alta y puede incluso exceder la masa filtrada (ver Figura n.º 2) [19, 34].

En cuanto al depósito de Mg^{2+} a nivel óseo, 1/3 de las reservas están en la superficie formando los cristales de hidroxapatita y esta es la fracción que se cree utiliza el cuerpo para mantener las concentraciones de Mg^{2+} en el LIC y el LEC (Ver Tabla n.º 1) [1,10].

Recomendaciones diarias de ingesta y consumo del Mg^{2+} en Costa Rica

Las recomendaciones actuales se basan en estudios de balance diario y aún se encuentran en debate, ya que la absorción proporcional de Mg^{2+} está relacionada inversamente con la ingesta (discutido más adelante). Se ha recomendado una ingesta de 400 - 420 mg/día en hombres y 310 - 320 mg/día en mujeres, con adecuaciones en caso de niños y mujeres embarazadas [35].

Al comparar la ingesta diaria promedio de Mg^{2+} con las recomendaciones vigentes, se ha dicho que el consumo insuficiente de Mg^{2+} ocurre comúnmente en el mundo [15] y Costa Rica no es la excepción [36,37,38]. Resultados del reciente Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS) en Costa Rica (n=798) revelaron que el

70% de los participantes de 15-65 años tenían ingesta inadecuada de Mg^{2+} (hombres = $293 \pm 119,51$ mg/día, mujeres = $202 \pm 79,06$ mg/día) [36].

El estudio determinó que los participantes obtenían el Mg^{2+} principalmente de cereales y leguminosas, y que su consumo de alimentos altos en Mg^{2+} era insuficiente (Para ver alimentos altos en Mg^{2+} , ver tabla n.º 2) [36].

Absorción intestinal del Mg^{2+}

El Mg^{2+} se absorbe a lo largo de todo el tracto intestinal (delgado y grueso), pero los sitios de máxima absorción son el yeyuno distal e íleon. El colon absorbe únicamente pequeñas cantidades, que pueden llegar a tener importancia en el contexto de restricción dietética o absorción intestinal comprometida [33]. Luego de la ingesta, el Mg^{2+} aparece en la sangre en el lapso de 1 h, se estabiliza a una tasa de 4-6%/h en las siguientes 2-8h y luego decrece rápidamente hacia las 10h (Figura n.º 3) [32].

La absorción se da mediante dos mecanismos: uno pasivo paracelular y otro activo transcelular [2,28,39,40].

La mayor absorción de Mg^{2+} en condiciones normales ocurre pasivamente por vía paracelular (90%) a nivel de yeyuno e íleon, a través de las uniones estrechas; únicamente el Mg^{2+} libre puede pasar por la vía paracelular y el Mg^{2+} ligado no contribuye al gradiente transepitelial [32].

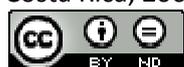
Se ha sugerido que algunas claudinas se encuentran involucradas en este mecanismo, sin embargo, ningún estudio ha sido concluyente hasta el momento [16,41].

El mecanismo de transporte activo transcelular predomina a nivel de colon y es importante en casos de ingesta deficiente de Mg^{2+} . Se da a través de canales TRPM6 y TRPM7 en la membrana apical del intestino. Estos canales pertenecen a la familia de canales iónicos de transición y tienen actividad

Tabla n.º 2. Principales alimentos fuente* de Mg^{2+} .

Alimento	Contenido en 100g (mg)
Leguminosas	
Frijoles negros	47
Frijoles rojos	45
Frijoles blancos	63
Arvejas	115
Leche de soya	80
Harina de soya	229
Semillas	
Semilla de ayote	534
Ajonjolí	351
Maní	176
Macadamia	130
Almendras	275
Semilla de marañón	260
Mantequilla de maní	154
Granos	
Amaranto	266
Arroz integral	143
Cereal integral	140
Granola	175
Harina de maíz	110
Maíz	127
Pan integral	86
Tortilla de maíz	72
Avena instantánea	148
Cebada	79
Frutas	
Higos	68
deshidratados	
Tamarindo	92
Origen animal	
Salmón	95
Bacalao seco	133
Caviar	300
Vegetales y especias	
Espinaca cruda	79
Jengibre	43
Hierbabuena	63
Perejil fresco	50
Pimienta negra	194
Romero fresco	91
Tomillo seco	220
Canela molida	56
Clavo de olor molido	264
Nuez moscada	183

*Alimento fuente contiene más del 10% del requerimiento diario en 100g de alimento. Fuente: [44].



kinasa intrínseca en su extremo C-terminal [42, 43], además, forman heterodímeros y se cree que el TRPM6 depende del TRPM7 para su traslocación hacia la membrana apical [32].

No se tiene claro el mecanismo de difusión del Mg^{2+} a través del citosol del enterocito; se cree que podría difundir o pasar ligado a proteínas, de manera similar al Ca^{2+} [34]. Con respecto al transporte a través de la membrana basolateral, se ha sugerido que es mediado por el transportador CNNM4, el cual es un intercambiador Na^+/Mg^{2+} [1,45].

Regulación de la absorción intestinal de Mg^{2+}

La absorción neta de Mg^{2+} aumenta con la ingesta [32]. La difusión por vía paracelular no es saturable y depende del potencial electroquímico transcelular entre la luz intestinal y el intersticio [16], generado por el transporte de Na^+ y que usualmente es de +5mV entre el lumen y la sangre (positivo del lado del lumen). La concentración luminal ronda los 1.0–5.0 mmol/L, según el aporte de la dieta y la presencia de quelantes aniónicos [32].

El paso limitante del transporte transcelular es el paso por la membrana apical. Al parecer, la actividad de los TRPM6 y TRPM7 es regulada por la concentración de Mg^{2+} libre en el LIC; una ingesta aumentada de Mg^{2+} amplía la expresión de TRPM6 a nivel de colon, sin variaciones en caso de ingesta deficiente [34,42].

Biodisponibilidad del Mg^{2+}

Consumos altos de fibra proveniente de frutas, vegetales y granos disminuyen la absorción fraccional de Mg^{2+} [19]. Muchos alimentos altos en fibra son altos en fitatos, lo que puede disminuir la absorción intestinal al unirse el Mg^{2+} a los grupos fosfato del ácido fítico. Esta propiedad del Mg^{2+} también explica la menor absorción en dietas altas en fosfato [46]. Los productos vegetales contienen oxalato, fitatos, fibra dietética y polifenoles, que actúan como quelantes y reducen la biodisponibilidad al formar sales extremadamente insolubles que finalmente se excretan o quelatos

difícilmente dissociables [47,48]. No obstante, usualmente no afectan el aporte de Mg^{2+} por su alto contenido del mineral [46].

La ingesta de proteína también influye en la absorción intestinal de Mg^{2+} (la absorción es menor cuando la ingesta es menor de 30g/día). Además, cabe destacar que los alimentos refinados y altamente procesados tienen un contenido de Mg^{2+} considerablemente menor (por ejemplo, en caso del arroz y el trigo su aporte de Mg^{2+} se reduce un 80%) [19].

Por su parte, se ha observado en modelos de ratón que la fibra prebiótica conformada por galactooligosacáridos y fructooligosacáridos aumenta la absorción de Mg^{2+} en un 12% [49]. Además, un estudio en seres humanos comprobó que la inulina, la cual también actúa como fibra prebiótica, puede provocar un aumento en la absorción intestinal de Mg^{2+} en individuos con hipomagnesemia secundaria al uso de medicamentos inhibidores de la bomba de protones, por lo que la inulina podría resolver dicho trastorno [49, 50].

El mecanismo propuesto mediante el cual la fibra prebiótica es capaz de aumentar la biodisponibilidad del Mg^{2+} es por la acción de la flora bacteriana intestinal. La fermentación bacteriana produce los ácidos grasos de cadena corta que aumentan la capacidad absorbente del epitelio intestinal y disminuyen el pH luminal, esto aumenta la solubilidad de los minerales, modifica la microbiota colónica y aumenta la actividad del canal TRPM6 [49,50].

Uno de los factores farmacológicos que comúnmente reducen la biodisponibilidad del Mg^{2+} es el uso de medicamentos inhibidores de la bomba de protones, los cuales aumentan el pH intraluminal en la luz del colon y disminuyen la actividad del TRPM6, cuya actividad es potenciada por los protones [50,51].

Manejo renal del Mg²⁺

El manejo tubular del Mg²⁺ ocurre principalmente en el asa de Henle, lo que difiere del manejo de los otros electrolitos, que se reabsorben mayoritariamente en el túbulo proximal. En el asa de Henle se reabsorbe de un 40 – 70% del Mg²⁺ filtrado, también se ha descrito participación en menor grado del túbulo proximal y el túbulo contorneado distal (Figura n.º 2 y n.º 3) [2,21,52].

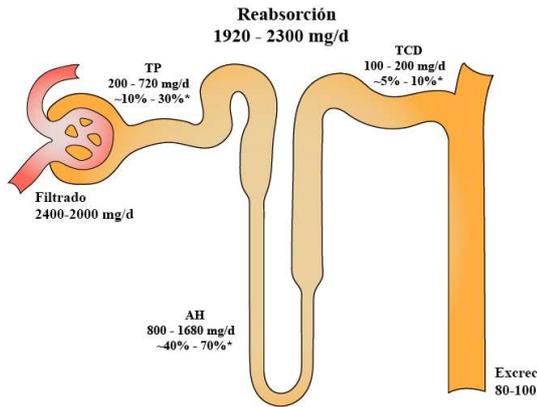


Figura n.º 2. Manejo renal del Mg²⁺.

El mecanismo más importante de la reabsorción de Mg²⁺ es por vía paracelular, al igual que en el intestino. Durante el proceso de manejo tubular, se crea una diferencia de potencial transepitelial de -2mV en el túbulo proximal, lo que favorece el paso de cationes desde el lumen hacia el espacio intersticial, sin embargo, este paso es regulado ya que en las uniones en hendidura del epitelio tubular se expresan proteínas de tipo claudina, específicamente las 16 y 19 [2, 53].

Las claudinas 16 y 19 son proteínas integrales de membrana expresadas en las uniones estrechas de la *zónula occludens* de la membrana apical del epitelio tubular. Estas son capaces de interactuar entre sí formando un complejo permeable a cationes, en este caso se presenta una mayor selectividad hacia el Mg²⁺ y el Ca²⁺. Mutaciones específicas en estas proteínas han sido asociadas con el Síndrome familiar de hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis (FHHNC). Estos

pacientes clínicamente presentan hipomagnesemia (<1,6 mg/dl) refractaria al tratamiento con suplementación oral, calciuria (calcio en orina) y nefrocalcinosis (nivel de calcificación de los riñones) [54].

Los mecanismos de manejo transcelulares del Mg²⁺ dependen de diferentes canales con permeabilidad hacia cationes divalentes, entre estos está el mecanismo de los TRPM6 y 7, los CaSR, el acarreador transportador de solutos (SLC41a1) [26, 55].

Implicaciones clínicas

Se ha determinado que es posible utilizar la fracción excretada de Mg²⁺ (FEMg) como un indicador del daño tubular en una persona que aún no presente otro tipo de alteraciones, como el aumento de la creatinina plasmática. Dichas investigaciones se han realizado en personas donde se sospecha nefritis intersticial y describen alteraciones en la excreción de Na⁺ y aumento en la FEMg como marcadores tempranos. Sin embargo, alteraciones en el Na⁺ son inespecíficas (se presentan tanto en alteraciones glomerulares como tubulares), mientras que las alteraciones en el Mg²⁺ se asocian a daño tubular de una manera más específica [56].

Asimismo, se ha establecido que existe una relación entre la FEMg con el riesgo de hipertensión arterial; un trabajo realizado en cohortes de pacientes que participaron en el estudio PREVENT demostró, que un aumento en 2,27mmol/24h en la excreción de Mg²⁺ se asocia con un aumento del 21% de riesgo relativo a 5 años para desarrollar hipertensión arterial (determinado en la prueba de orina de 24h) [57].

A nivel de músculo estriado, las manifestaciones clínicas de las alteraciones en el Mg²⁺ son los calambres y la aparición de fibrilación ventricular [1,23,58].

En el caso del músculo esquelético, los calambres se pueden explicar por el efecto antagonista del Mg²⁺ sobre el Ca²⁺ [1]. Múltiples proteínas intracelulares tienen sitios para unión de Ca²⁺, a los

cuales también se puede unir el Mg^{2+} , pero con menor afinidad; sin embargo, cuando el Mg^{2+} aumenta su concentración, de forma neta, se une más a estas proteínas; actuando como un sistema de control antagonista del Ca^{2+} [59].

En estados de depleción de Mg^{2+} , el Ca^{2+} se une más libremente a la troponina por lo que hay contracciones sostenidas tipo calambre [59,60,61].

De igual manera, el Mg^{2+} controla los niveles de Ca^{2+} , por medio de otras vías, ya mencionados, las cuales podrían tener participación en los calambres. El balance entre Ca^{2+}/Mg^{2+} determina en gran medida la apertura de los RyR y la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} , porque cuanto menores sean las concentraciones de Mg^{2+} , mayor es la sensibilidad del RyR al Ca^{2+} , y por lo tanto podrían aparecer calambres [59,60]. También el Mg^{2+} regula proteínas de transporte de Ca^{2+} como la SERCA [61].

Estudios clínicos demuestran una tendencia a que los pacientes con calambres tratados con suplementación de Mg^{2+} disminuyen la frecuencia con que estos aparecen; sin embargo, estos datos fueron significativos solamente para pacientes embarazadas con calambres en miembro inferior [62,63,64].

A nivel cardiaco, el Mg^{2+} tiene efectos sobre la conductividad y contractilidad, ya que regula la actividad de varios canales iónicos y la movilidad del Ca^{2+} dentro del miocito cardiaco. En cuanto a las corrientes iónicas de los miocitos, el Mg^{2+} inhibe los canales voltaje dependientes tipo L de Ca^{2+} , por lo que previene la toxicidad dada por la sobrecarga de Ca^{2+} y regula la fase 2 del potencial de acción del cardiomiocito [65,66,67].

De forma análoga con el músculo estriado, el Mg^{2+} se une a proteínas responsables de la contracción en el sitio de unión con Ca^{2+} y las proteínas de transporte de Ca^{2+} como la SERCA en miocitos cardiacos, por lo que regula el acople excitación-contracción y el ciclo cardiaco [67,68]. Asimismo, disminuye la afinidad del intercambiador de

Na^+/K^+ por el Ca^{2+} por lo que tiene un efecto cronotrópico negativo [58].

Estudios en músculo cardiaco de mamíferos han demostrado que altas concentraciones de Mg^{2+} intracelular provocan disminución de la función cardiaca [69].

Clínicamente, se ha demostrado que ante eventos isquémicos (infarto agudo y postcirugía cardiaca) la suplementación con Mg^{2+} reduce la aparición de arritmias supraventriculares [66,70,71]. Sin embargo, los estudios no han demostrado tener una significancia estadística que apoye la recomendación clínica de suplementación de Mg^{2+} en pacientes en contexto postoperatorio [72].

CONCLUSIONES

El Mg^{2+} es un elemento fundamental en la fisiología humana, participa de procesos del metabolismo energético, en la síntesis de ADN y proteínas, en la regulación de canales iónicos, transportadores y señalización intracelular. Además, influye en los procesos relacionados con excitabilidad y contracción en músculo esquelético y cardiaco.

La información existente hasta el momento relacionada con los mecanismos de absorción intestinal, regulación hormonal y manejo renal es limitada. No existen datos específicos sobre las proteínas implicadas y el rol que desarrollan.

Se ha descrito la presencia de mecanismos de transporte activos y pasivos tanto para su absorción intestinal como su excreción renal; siendo los mecanismos paracelulares pasivos por los cuales se moviliza mayor cantidad de Mg^{2+} . Se ha descubierto la presencia de transportadores inespecíficos para el Mg^{2+} tanto en riñón como en intestino, lo que sugiere que las concentraciones tanto del LEC como del LIC de este ión son una variable muy controlada.

Una de las manifestaciones más reportadas cuando existe hipomagnesemia es la presencia de calambres, los cuales no disminuyeron a pesar de la suplementación del Mg^{2+} en la dieta. Lo cual

podría ser un indicativo de que se desconoce parte del mecanismo alterado en esta condición.

Los reportes de prevalencia de patologías relacionadas exclusivamente con la hipomagnesemia no existen, sin embargo, el estudio de la homeostasis del Mg^{2+} ha permitido implicarlo con diversas condiciones como hipertensión, trastornos musculares, arritmias y alteraciones hereditarias a nivel renal.

Se resalta la prevalencia de ingesta insuficiente de Mg^{2+} . Estudios en subpoblaciones costarricenses han puesto en evidencia dicha condición. Sin embargo, no se han realizado estudios donde correlacionen la suplementación y la relación con la incidencia de patologías asociadas a hipomagnesemia exclusivamente.

Se recopiló información detallada sobre la homeostasis del Mg^{2+} y sus implicaciones clínicas más importantes, lo que contribuirá con una mejor comprensión de los procesos en los cuales está involucrado así como su uso ante las patologías de músculo estriado.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento muy especial a la Dra. Silvia Monge por su acompañamiento durante este proceso, su paciencia y sus aportes a esta revisión. Se agradece profundamente al Dr. Oscar Brenes Ph.D por su tiempo, revisión y sugerencias a este presente documento. Se agradece también al Dr. Mauricio Rodríguez por su aporte en las artes gráficas a esta revisión.

REFERENCIAS

1. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1-46.
2. De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. *CKJ Clin Kidney J.* 2012;5(SUPPL. a1): i15-24.

3. Houillier P. Mechanisms and Regulation of Renal Magnesium Transport. *Annu Rev Physiol.* 2014;76(1):411-30.
4. Kieboom BCT, Niemeijer MN, Leening MJG, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, et al. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002707.
5. Lim PH, Pisat NP, Gadhia N, Pandey A, Donovan FX, Stein L, et al. Regulation of Alr1 Mg Transporter Activity by Intracellular Magnesium. *PLoS One.* 2011;6(6):e20896.
6. Massy ZA, Nistor I, Apetrii M, Brandenburg VM, Bover J, Evenepoel P, et al. Magnesium-based interventions for normal kidney function and chronic kidney disease. *Magnes Res.* 2016;29(4):126-40.
7. Naderi ASA, Reilly RF. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Feb;4(2):80-9.
8. Payandeh J, Pfoh R, Pai EF. The structure and regulation of magnesium selective ion channels. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2013;1828(11):2778-92.
9. Romani AMP. Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2011;512(1):1-23.
10. Rude R. Magnesium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 11 th. Philadelphia; 2012. p. 159-75.
11. Vormann J. Magnesium and Kidney Health - More on the "Forgotten Electrolyte." *Am J Nephrol.* 2016;44(5):379-80.
12. Ebel H, Gunther T. Magnesium Metabolism: A Review. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980;18(5):257-70.
13. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients.* 2015 Sep 23;7(9):8199-226.
14. Jahnen-dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;2(Suppl 1):i3-14.



15. Nielsen FH. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr Rev.* 2010;68(6):333–40.
16. Ayuk J, Gittoes NJL. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(2):179–88.
17. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev.* 2012;70(3):153–64.
18. Nishizawa Y, Morii H, Durlach J. *New Perspectives in Magnesium Research.* London: Springer-Verlag London Limited; 2007. p 411.
19. Stipanuk M. *Biochemical, physiological and molecular aspects of human nutrition.* 2nd. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2006. p 1216.
20. Chiuev SE, Sun Q, Curhan GC, Taylor EN, Spiegelman D, Willett WC, et al. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2): e000114.
21. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257–72.
22. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial.* 2015;28(6):564–77.
23. Ferré S, de Baaij JHF, Ferreira P, Germann R, de Klerk JBC, Lavrijsen M, et al. Mutations in PCBD1 Cause Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):574–86.
24. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *J Nephrol.* 2015;28(3):269–77.
25. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1195–206.
26. Zhang C, Zhang T, Zou J, Miller CL, Gorkhali R, Yang J-Y, et al. Structural basis for regulation of human calcium-sensing receptor by magnesium ions and an unexpected tryptophan derivative co-agonist. *Sci Adv.* 2016;2(5):e1600241–e1600241.
27. Ferré S, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. *Kidney Int.* 2012;82(11):1157–66.
28. Kisters K, Gröber U. Magnesium in health and disease. *Plant Soil.* 2013;368(1–2):155–65.
29. Huguet F, Calvez ML, Benz N, Le Hir S, Mignen O, Buscaglia P, et al. Function and regulation of TRPM7, as well as intracellular magnesium content, are altered in cells expressing ΔF508-CFTR and G551D-CFTR. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(17):3351–73.
30. Liu H, Hou P, Guo X, Zhao Z, Hu B, Li X, et al. Structural Basis for Calcium and Magnesium Regulation of a Large Conductance Calcium-activated Potassium Channel with β1 Subunits. *J Biol Chem.* 2014;289(24):16914–23.
31. Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, Vargas-Alarcón G, Villarreal-Molina MT, Pérez-Hernández N, et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutrition Journal.* 2015;15(1):22.
32. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:230–5.
33. Lameris AL, Nevalainen PI, Reijnen D, Simons E, Eygensteyn J, Monnens XL, et al. Segmental transport of Ca²⁺ and Mg²⁺ along the gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308:G206–16.
34. van de Graaf S, Bindels R, Hoenderop J. Physiology of epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2007. p 77–160.
35. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* Washington DC: National Academies Press; 1997. p 432.
36. Céspedes C, Flores N, Guevara D, Úbeda L. Análisis de los hábitos alimentarios de un grupo de personas costarricenses de 15 a 65 años residente en el área urbana durante el 2014 y 2015. Tesis de Licenciatura, Universidad de Costa Rica; 2017 (Reporte no publicado).
37. Pinto A, Quesada S, Solano M. Estado nutricional de los estudiantes de segundo y quinto año de la Escuela de Nutrición de la Universidad de Costa Rica. Tesis de Licenciatura, Universidad de Costa Rica; 2007 (Reporte no publicado).



38. Mata I, Vega M. Aporte de los Alimentos fortificados por la ley a la ingesta total de algunos nutrientes de un grupo de adultos costarricenses. Tesis de licenciatura, Universidad de Costa Rica; 2009 (Reporte no publicado).
39. Graham L, Caesar J, Burgen A. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg²⁸ in man. *Metabolism*. 1960; 9: 646–659.
40. Woudenberg-Vrenken TE, Sukinta A, Van Der Kemp AW, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Transient receptor potential melastatin 6 knockout mice are lethal whereas heterozygous deletion results in mild hypomagnesemia. *Nephron - Physiol*. 2011;117(2):11–9.
41. Amasheh S, Fromm M, Gunzel D. Claudins of intestine and nephron – a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. *Acta Physiol*. 2011;201:133–40.
42. Groenestege WMT. The Epithelial Mg²⁺ Channel Transient Receptor Potential Melastatin 6 Is Regulated by Dietary Mg²⁺ Content and Estrogens. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1035–43.
43. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet*. 2002;31(2):166–70.
44. Menchú M, Méndez H. Tabla de composición de alimentos de Centroamérica. INCAP. 2007. p. 126.
45. Yamazaki D, Funato Y, Miura J, Sato S, Toyosawa S, Furutani K, et al. Basolateral Mg²⁺ Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg²⁺ Transport across Epithelia: A Mouse Model. *PLoS Genet*. 2013;9(12).
46. Suliburska J, Krejpcio Z. Evaluation of the content and bioaccessibility of iron, zinc, calcium and magnesium from groats, rice, leguminous grains and nuts. *J Food Sci Technol*. 2014;51(3):589–94.
47. Oatway L, Vasanthan T, Helm JH. PHYTIC ACID. *Food Rev Int*. 2001;17(4):419–31.
48. Sandberg A-S. Bioavailability of minerals in legumes. *Br J Nutr*. 2002 Dec 9;88(S3):281–5.
49. Bryk G, Coronel MZ, Pellegrini G, Mandalunis P, Rio ME, de Portela MLPM, et al. Effect of a combination GOS/FOS® prebiotic mixture and interaction with calcium intake on mineral absorption and bone parameters in growing rats. *Eur J Nutr*. 2015;54(6):913–23.
50. Hess MW, Baaij JHF De, Broekman M, Bisseling TM, Haarhuis B, Tan A, et al. Inulin significantly improves serum magnesium levels in proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1178–85.
51. Fernández-Fernández FJ, Sesma P, Caínzos-Romero T, Ferreira L. Hipomagnesemia asociada a tratamiento con omeprazol y test genético negativo para mutación en TRPM6. *Med Clin*. 2011;137(4):188–9.
52. Mount DB. Thick Ascending Limb of the Loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1974–86.
53. Hou J, Renigunta A, Konrad M, Gomes AS, Schneeberger EE, Paul DL, et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest*. 2008;118(2):619–28.
54. Godron A, Harambat J, Boccio V, Mensire A, May A, Rigotherier C, et al. Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis: Phenotype-Genotype Correlation and Outcome in 32 Patients with CLDN16 or CLDN19 Mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):801–9.
55. Kodzhahinchev V, Kovacevic D, Bucking C. Identification of the putative goldfish (*Carassius auratus*) magnesium transporter SLC41a1 and functional regulation in the gill, kidney, and intestine in response to dietary and environmental manipulations. *Comp Biochem Physiol Part A Mol Integr Physiol*. 2017;206:69–81.
56. Noiri C, Shimizu T, Takayanagi K, Tayama Y, Iwashita T, Okazaki S, et al. Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. *Clin Exp Nephrol*. Springer Japan; 2015;19(6):1071–8.
57. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, Kootstra-Ros JE, Feskens EJM, Geleijnse JM, et al. Urinary Magnesium Excretion and Risk of Hypertension: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. *Hypertension*. 2013;61(6):1161–7.



58. Ho KM. Intravenous magnesium for cardiac arrhythmias: Jack of all trades. *Magnes Res.* 2008;21(1):65-8.
59. Greising SM, Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC. Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2012;4(5):457-73.
60. Popova OB, Baker MR, Tran TP, Le T, Serysheva II. Identification of ATP-Binding Regions in the RyR1 Ca²⁺ Release Channel. *PLoS One.* 2012;7(11):e48725.
61. Zafar S, Hussain A, Liu Y, Lewis D, Inesi G. Specificity of ligand binding to transport sites: Ca²⁺ binding to the Ca²⁺ transport ATPase and its dependence on H⁺ and Mg²⁺. *Arch Biochem Biophys.* 2008;476(1):87-94.
62. Zhou K, West HM, Zhang J, Xu L, Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. Xu L, editor. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;8(8):CD010655.
63. Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, Musini VM, Khan KM. Magnesium for skeletal muscle cramps. In: Garrison SR, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009402.pub2>
64. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74(8):691-6.
65. Brunet S, Scheuer T, Klevit R, Catterall WA. Modulation of Ca V. 1.2 Channels by Mg²⁺ Acting at an EF-hand Motif in the COOH-terminal Domain. *J Gen Physiol.* 2005;126(4):311-23.
66. Shimaoka T, Wang Y, Morishima M, Miyamoto S, Ono K. Hypomagnesemic down-regulation of L-type Ca²⁺ channel in cardiomyocyte as an arrhythmogenic substrate in rats. *Pathophysiology.* Elsevier B.V.; 2015;22(2):87-93.
67. Mubagwa K, Gwanyahnya A, Zakharov S, Macianskiene R. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458(1):73-89.
68. Laver DR, Honen BN. Luminal Mg²⁺, A Key Factor Controlling RYR2-mediated Ca²⁺ Release: Cytoplasmic and Luminal Regulation Modeled in a Tetrameric Channel. *J Gen Physiol.* 2008;132(4):429-46.
69. Tashiro M, Inoue H, Konishi M. Magnesium Homeostasis in Cardiac Myocytes of Mg-Deficient Rats. Ashton N, editor. *PLoS One.* 2013;8(9):e73171.
70. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;117(5):325-33.
71. Singh RB, Pella D, Neki NS, Chandel JP, Rastogi S, Mori H, et al. Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS). *Biomed Pharmacother.* 2004;58:S111-5.
72. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH. Prophylactic Magnesium Does Not Prevent Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* Elsevier Inc.; 2013;95(2):533-41.

CORRESPONDENCIA

Murillo Rojas, Fernando
fredmr06@gmail.com

