



## Actualidades en el uso del magnesio

### News on the use of magnesium

Dr. Gerardo E. Bañuelos-Díaz. Médico Anestesiólogo adscrito al servicio de Anestesiología y profesor titular del Curso de Especialización en Anestesiología del Hospital General Regional No.1, del IMSS. Querétaro. Maestro en Ciencias de la Educación.

Dra. Alison P. Alfaro-Roldan, Dr. Gustavo Huerta-Arellano. Residentes de primer año de Anestesiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, subsección Hospital General Regional No.1, Querétaro.

doc\_g3@hotmail.com

#### Resumen

El magnesio es el 4º catión más común en el cuerpo, después del sodio, el potasio y el calcio; y es el segundo más común a nivel intracelular, después del potasio, y tiene valores de normalidad de 0.7-1.3 mmol/L (1.4-2.6 mEq/L). El organismo contiene entre 21-28 g de magnesio, y menos del 1% se encuentra en el suero y la hemoglobina. El magnesio participa en el metabolismo glucídico, proteico, grado, y en reacciones enzimáticas que utilizan nucleótidos como cofactores como ATPasas, cinasas, ciclasas; en la oxidación mitocondrial, y en la unión al ATP intracelular. Por vía subaracnoidea y epidural ha demostrado buenos resultados sobre la analgesia postoperatoria, pero aún no se logra identificar una dosis determinada. Durante la anestesia general también provoca un alargamiento sobre la duración del bloqueo neuromuscular con medicamentos no despolarizantes. El sulfato de magnesio es un fármaco con una amplia variedad de acciones y beneficios para

el paciente sometido a diferentes tipos de cirugías.

#### Introducción

El sulfato de magnesio juega un rol preponderante en una amplia variedad de procesos fisiológicos en el cuerpo humano. Desde hace algunos años ha llamado de nuevo la atención en el campo de la anestesiología, dando como resultado en una gran cantidad de estudios, artículos de revisión y metaanálisis (1).

#### Generalidades del magnesio

El magnesio es el 4º catión más común en el cuerpo, después del sodio, el potasio y el calcio; y es el segundo más común a nivel intracelular, después del potasio, y tiene valores de normalidad de 0.7-1.3 mmol/L (1.4-2.6 mEq/L) (1)(2). El organismo contiene entre 21-28 g de magnesio, y menos del 1% se encuentra en el suero y la hemoglobina. La ingesta diaria recomendada es de 350 mg/día para hombre adulto y de 280 mg/día en mujeres adultas; aumentando hasta 355 mg/día durante el embarazo (2).



A menos de que exista deterioro de la función renal, la hipermagnesemia es rara; por otro lado, la *hipomagnesemia* se presenta de manera común en el estado perioperatorio. Esto, por diferentes causas, tales como el bajo aporte en la dieta hospitalaria, las pérdidas por enema, sangrado y transfusión. Es común la depresión de magnesio perioperatoria, exacerbada en el periodo postoperatorio inmediato. Desde una perspectiva fisiológica, el magnesio actúa como un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), así como un bloqueador del canal de calcio (1).

Se ha visto que a niveles mayores a 4 mM/L comienza la pérdida de reflejos tendinosos profundos y mareo. Cuando el nivel de magnesio aumenta por encima de 6 mM/L, aparece el paro respiratorio, o incluso el paro cardíaco con niveles mayores a 8 mM/L. En dichas situaciones, la administración de gluconato de calcio, y las medidas de soporte ventilatorias y circulatorias son el manejo inicial en el tratamiento de la intoxicación por magnesio (1)(2).

Se ha demostrado déficit de magnesio en 7-11% de los pacientes hospitalizados y coexiste hasta en el 40% de los trastornos hidroelectrolíticos, en especial con la hipopotasemia e hipofosfatemia. La hipomagnesemia presenta efectos neuromusculares (debilidad muscular, temblores, parestesia, tetania, *nistagmus vertical*, *Trousseau*, *Chvostek*, convulsiones, coma), cardiovasculares (onda T aplanada, onda U, prolongación del intervalo QT, arritmias auriculares, *Torsade de Pointes*), y metabólicas (*hipokalemia*, *acidosis metabólica*).

Por otro lado, la hipermagnesemia es menos frecuente. El riñón tiene la capacidad para su excreción y es clínicamente significativa cuando el filtrado glomerular es menor a 30

mL/min. La prevalencia de hipermagnesemia es de 5.7-9.3% de los pacientes hospitalizados, pero sin presentar manifestaciones clínicas, hasta que el nivel supera los 2 mmol/L. Las principales manifestaciones son a nivel neuromuscular (pérdida de reflejos *osteotendinosos*, parálisis flácida, letargo, confusión), neurológicos (depresión respiratoria, coma), cardiovasculares (bradicardia, hipotensión, PR largo, QRS ensanchado, QT prolongado, bloqueo cardíaco completo) (2).

### Farmacología del magnesio

El magnesio es absorbido principalmente en el intestino delgado, gracias a canales activos transcelulares que son saturables, y también a través de canales pasivos paracelulares no saturables. Los primeros actúan a bajas concentraciones intraluminales mientras que los segundos intervienen con concentraciones elevadas (transportadores TRPM6 y TRPM7)

En el ámbito hospitalario la vía de administración es parenteral, y alcanza su efecto máximo en 10 minutos, y mientras exista una adecuada función renal, su efecto desaparece en 30 minutos. Otra vía de administración es nebulizada, para el tratamiento del asma. Otras vías descritas son en la anestesia *neuroaxial*, por vía epidural y subaracnoidea (2).

La distribución del magnesio es la siguiente: 53% ósea, 27% intracelular muscular, 19% tejidos blandos. Una pequeña porción del magnesio intracelular está en forma libre, ionizado. El magnesio sérico es el 0.3% del magnesio corporal total y se divide de la siguiente manera: 62% unido a proteínas como albumina (33%) y en complejos aniónicos como citrato o fosfato (5%).

A nivel renal se filtra aproximadamente 80% del magnesio sérico, siendo reabsorbido >95%. La excreción normal es del 3-5% filtrado.



10.15% se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal, y 60-70% se reabsorbe de forma pasiva en el asa ascendente de Henle. La reabsorción renal se reduce a cero en caso de hipermagnesemia o con la disminución del filtrado glomerular, mientras que se eleva al 99% para reducir las pérdidas urinarias en caso de déficit (2).

El magnesio participa en el metabolismo *glucídico*, proteico, grado, y en reacciones enzimáticas que utilizan nucleótidos como cofactores como *ATPasas*, *cinasas*, *ciclasas*; en la oxidación mitocondrial, y en la unión al ATP intracelular. También actúa como regulador iónico, pues una baja concentración intracelular genera salida de potasio de la célula, alterando la conducción y el metabolismo celular. También interviene en la activación de los canales de Calcio y de Sodio-Potasio-ATPasa para el flujo de iones transmembrana durante la despolarización y repolarización.

El magnesio actúa como un inhibidor no competitivo del *inositol trifosfato* (IP3) del canal de calcio por lo que se considera un calcio-antagonista. La concentración intracelular de calcio esta en rangos estrechos, y su liberación tiene repercusión sobre la expresión genética, la división celular, la excitación y contracción (2).

### Efectos fisiológicos

A nivel cardiovascular presenta un efecto inotrópico negativo, prolongando el tiempo de conducción auriculoventricular dosis dependientes. Al inhibir la acción del calcio sobre la troponina C influye en la contractilidad miocárdica. A nivel vascular actúa como vasodilatador e inhibe la liberación de calcio desde el retículo *sarcoplásmico*, y disminuye la actividad de la miosina; reduciendo la contracción muscular lisa. Se cree que disminuye los niveles de enzima convertida de

angiotensina, generando una menor activación endotelial, y produciendo menos vasopresina, otorgándole su efecto antihipertensivo. El descenso de la resistencia vascular sistémica es la responsable de este efecto sobre la presión arterial sistólica. También por estas razones se ha usado como tocolítico y broncodilatador (2).

La hipomagnesemia provoca una liberación rápida y pasiva del calcio por el retículo sarcoplásmico como resultado de la apertura de canales de calcio, mientras que las concentraciones elevadas bloquean este proceso. La transmisión neuromuscular se altera por un efecto *presináptico*, debido a que actúa competitivamente en el bloqueo de la entrada de calcio; provocando la disminución de la liberación presináptica de Acetilcolina (Ach), alterando la transmisión neuromuscular. También actúa de manera postsináptica, disminuyendo los efectos de la Ach sobre los receptores musculares y aumentando el umbral de excitación axonal. Así, la hipomagnesemia provoca hiperexcitabilidad neuromuscular, y la hipermagnesemia, debilidad, además de *arreflexia o hiporreflexia* (2).

El magnesio también tiene un efecto depresor sobre las sinapsis, y es por esto que se ha utilizado como anticonvulsivo. Esta descrita su acción antagonista sobre receptores NMDA, subgrupo del glutamato, con capacidad excitatoria postsináptica, que puede causar convulsiones. Su efecto calcio antagonista sobre la vasculatura arteriolar central actúa contra el vasoespasmo. Su uso en la eclampsia está justificado por lo antes descrito. Debido a su efecto antagonista NMDA se le atribuyen acciones sedantes y anestésicas, que hacen del magnesio, un adyuvante más durante la anestesia general (2).



## Actualidades en el uso del magnesio en anestesia

El manejo adecuado del dolor después de la cirugía no es solo importante para la recuperación, sino para la prevención del dolor postquirúrgico (1). Múltiples estudios sugieren que la administración intravenosa perioperatoria de sulfato de magnesio potencia la analgesia postquirúrgica, y también disminuye el uso de opioides perioperatorios; además de disminuir los puntajes de dolor postoperatorios con su uso por vía intravenosa, intraarticular, peridural, subaracnoidea. (1,3,5).

Como adyuvante se ha visto que dosis de carga entre 30-50 mg/kg más dosis de mantenimiento 6-20 mg/kg/h en infusión continua se asocia a dichos resultados. Con esto se logra una menor incidencia de efectos secundarios de los demás medicamentos utilizados durante el evento quirúrgico tales como el mareo, cefalea, náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO), *shivering*, bradicardia o hipotensión perioperatoria. Ayuda al mantenimiento de los requerimientos de los gases anestésicos. Se ha estudiado la mejora del control del dolor en reposo y en movimiento, incluso disminuyendo las dosis de opioides postquirúrgicos. (3,4,5).

Por vía subaracnoidea y epidural ha demostrado buenos resultados sobre la analgesia postoperatoria, pero aún no se logra identificar una dosis determinado. Durante la anestesia general también provoca un alargamiento sobre la duración del bloqueo neuromuscular con medicamentos no despolarizantes. También previene la hiperpotasemia y las fasciculaciones provocadas por succinilcolina. Otros efectos atribuidos al sulfato de magnesio son la neuro protección, la reducción de la agitación durante la emersión, la prevención de fasciculaciones o *shivering* postoperatorio, la

disminución del dolor faríngeo postoperatorio y un efecto antitrombótico (3).

Diferentes ensayos clínicos han intentado determinar la dosis adecuada para diferentes tipos de cirugías. Se observa un rango terapéutico para la dosis en carga de entre 30-50 mg/kg para diferentes metaanálisis, con dosis de mantenimiento de entre 10-25 mg/kg/h. Los hay donde la infusión se continua incluso por cuatro horas postoperatorias, hasta 20 horas, con disminución sobre los puntajes de dolor a las 12, 24, y 48 horas postquirúrgicas (4,5,8). El efecto del magnesio intravenoso en la disminución de los requerimientos de opioides tras la cirugía de miembro pélvico con anestesia espinal demostró que se reduce el dolor y el malestar físico con un bolo de 5 mg/kg intravenoso. Sin embargo, esta dosis no es eficaz en reducir el malestar en las primeras 4-6 horas después de la cirugía (8).

De manera intraarticular se han realizado diversos ensayos clínicos. Comparándose incluso la efectividad de la inyección intraarticular del sulfato de magnesio, contra la *bupivacaina* sola, o como *bupivacaina* más sulfato de magnesio; esto en artroplastia total de rodilla. Se ha observado que la mejor combinación podría ser *bupivacaina* 0.25% más un gramo de sulfato de magnesio. El efecto sobre el dolor no es por receptores intraarticulares para el sulfato de magnesio, sino porque provoca un aumento del tiempo de efecto de la *bupivacaina*, sin conocerse el mecanismo exacto (4).

Sin embargo, otros estudios donde se ha comparado la lidocaína contra el sulfato de magnesio para la recuperación postquirúrgica en cirugía tiroidea demuestran que tanto la lidocaína como el sulfato de magnesio son equipotentes sobre la recuperación postquirúrgica, pero la lidocaína continúa siendo mejor como analgésico. Esto cuando se comparó lidocaína a 2 mg/kg/h durante 15





minutos, seguido de una infusión de 2 mg/kg/h, contra sulfato de magnesio 20 mg/kg para 15 minutos, seguido de infusión de 20 mg/kg/h (5).

Incluso se ha demostrado durante el uso de opioides, que se disminuye la incidencia de hiperalgesia para los opioides, sin importar la duración de estos (6). No solo el efecto es sobre los adyuvantes durante la anestesia general, sino que el mismo bloqueo neuromuscular puede ser potenciado por el sulfato de magnesio. Diversos ensayos demuestran como el sulfato de magnesio aumenta hasta 78 minutos la duración del bloqueo.

Un ensayo clínico aleatorizado con 16 pacientes estudio el tiempo que tarda en revertir el bloqueo neuromuscular, tras la administración de *sugammadex*; en pacientes con sulfato de magnesio. No se observó una diferencia importante entre el grupo con un bloqueo moderado y un bloqueo profundo tras la administración de *sugammadex* 2 mg/kg. Sin embargo, el tiempo de recuperación espontánea desde la inyección de rocuronio hasta la aparición de la segunda contracción en el tren de cuatro, fue 50% más largo en pacientes que recibieron premedicación con sulfato de magnesio (6).

Una de las manifestaciones más molestas para los pacientes es la presencia de *fasciculaciones* o *shivering* postquirúrgico. Se ha estudiado el efecto del sulfato de magnesio como medida preventiva para el *shivering*. Se ha observado que la incidencia de *shivering* es de 10 % aproximadamente en grupos que recibieron sulfato de magnesio, contra 23% en grupos que no recibieron sulfato de magnesio. La relevancia es que el *shivering* aumenta la demanda de oxígeno y puede inducir isquemia miocárdica en pacientes susceptibles. Los factores de riesgo para la aparición de las fasciculaciones postquirúrgicas son la edad corta, cirugía de endoprótesis, temperatura

basal baja, y la duración prolongada de la cirugía, entre otros.

Se han utilizado diversas medidas como la dexmedetomidina, antagonistas del receptor de 5 hidroxitriptamina, y la meperidina, sin embargo, su alto costo y su cuestionable seguridad hacen que el sulfato de magnesio sea una opción de bajo costo, accesible y viable para la prevención del shivering. No se conoce aún el rango profiláctico de fasciculaciones, pero se ha observado que dosis mayores a 60 mg/kg no presentan mayor respuesta (7).

El beneficio del magnesio es aplicable incluso para el área de ginecología, pues se ha estudiado la asociación entre la administración intraparto del magnesio, sobre la incidencia en la fiebre materna. La fiebre materna intraparto se asocia a resultados adversos neonatales, pudiendo ser el origen infeccioso o inflamatorio y con aumento de la Interleucina 6; siendo esta interleucina, el objetivo sobre el cual el magnesio tendrá acción.

Los factores de riesgo para desarrollo de fiebre intraparto es la nuliparidad, obesidad, parto prolongado, analgesia neuroaxial, uso de prostaglandinas intraparto, uso de opioides sistémicos intraparto, diagnóstico de corioamnioitis o parto por cesárea. Se observó una incidencia de 6% en mujeres tratadas con magnesio, contra un 10.2% en aquellas mujeres que no recibieron magnesio. Además, el magnesio tiene un efecto neuro protector sobre el neonato, y se ha visto su asociación a la disminución de la parálisis cerebral en niños pretérmino (10,12).

Desde 1993 se conoce sobre la anestesia libre de opioides al usar fármacos con efecto aditivos, en vías de mejorar la efectividad y seguridad del manejo analgésico. Además de que uno de los efectos secundarios del uso de opioides es la inmunosupresión, efecto indeseable durante infecciones y procesos



oncológicos. El sulfato de magnesio se sugiere como una medida para evitar el uso de opioides al genera un bloqueo simpático indirecto, como la lidocaína y los anestésicos inhalados. Forma parte de un arsenal de opciones tales como el cloqueo simpático central y periférico con colidina, dexmedetomidina, o beta bloqueadores; así como la ketamina a dosis bajas, el uso de paracetamol, o incluso el bloqueo regional epidural. El beneficio es para los pacientes obesos, con síndrome de apnea obstructiva del sueño SAOS, asma, insuficiencia renal, dependencia a opioides, alérgicos a opioides, con antecedente de hiperalgesia, síndrome doloroso regional complejo, fatiga crónica, compromiso inmunológico, o cirugía oncológica (11).

Todas estas medidas han sido incluidas dentro del *protocolo Saint Jan Brugge*. En este protocolo se propone el anejo inicial con dexmedetomidina 200 µg más ketamina 50 mg más lidocaína 300 mg aforados a 20 mL con agua para administrar a un mL/10 kg de peso ideal/h; e ir ajustado con base en la frecuencia cardíaca y la presión arterial media. Como adyuvante, el protocolo propone el sulfato de magnesio a dosis de 40 mg/kg de peso ideal más infusión continua a 10 mg/kg/h. Para el caso de cirugía oncológica se propone una dosis de sulfato de magnesio a 10 mg/kg para 10 minutos como carga, y mantenimiento a 10 µg/kg/h (11).

El manejo anterior, aunado a la infiltración de campo con anestésicos locales además de propofol 2.5 mg/kg de peso ideal para la inducción, seguidos de anestesia inhalatoria CAM 0.8-1 con objetivo BIS de 40.

## Conclusión

El sulfato de magnesio es un fármaco con una amplia variedad de acciones y beneficios para el paciente sometido a diferentes tipos de

cirugías. Diferentes estudios han sugerido diferentes estrategias para el tratamiento del dolor postquirúrgico y la recuperación, usando diferentes vías de administración.

Los diferentes esquemas terapéuticos abarcan dosis tan pequeñas como 5 mg/kg, hasta dosis de 50 mg/kg, dependiendo el tipo de cirugía. Los beneficios observados son mucho mayores que la incidencia de efectos adversos tales como la náusea, vomito, hipotensión y depresión respiratoria, principalmente.

Es deber del anesestesiólogo, conocer las diferentes acciones del sulfato de magnesio, en vías de disminuir la dosis de opioides usados durante la cirugía, así como para mejorar los resultados postquirúrgicos y la satisfacción del paciente.

Queda aún mucho por estudiar sobre el magnesio y sus utilidades como una herramienta más en el arsenal del anesestesiólogo en beneficio de nuestros pacientes, y su seguridad.

## Referencias

1. Hyun Jung Shin, Sang Hwan Do. Magnesium sulfate: A Versatile anesthetic adjuvant. *J Anest & Inten Care Med*. 2017; 4(5): 5556-4600.
2. Rodríguez-Rubio L. Empleo de sulfato de magnesio como adyuvante durante anestesia general, en pacientes ASA I y II: Revisión sistemática y metaanálisis. Facultad de Medicina de Albacete. 2015; Pp. 22-32.
3. De Oliveira G. Castro-Alves L. Khan J. McCarthy R. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013; 119(1):178-188.
4. Elsharnouby Noha M. Intraarticular injection of magnesium sulphate and/or bupivacaine for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*. 2008; 106(5):1548-1552.



5. Kim MH, Kim MS, Lee JH, Kim ST, Lee JR. Intravenously administered lidocaine and magnesium during thyroid surgery in female patients for better quality of recovery after Anesthesia. *Anesth Analg*. 2018;127(3):635-641.
6. Ilyas, C. et al. Management of the patient presenting for emergency laparotomy. *BJA* 2016;19(4):113-118.
7. Czarnetzki C. Tassonyi E. Lysakowski C. Elia N. Tramèr M. Efficacy of sugammadex for the reversal of moderate and deep rocuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with Intravenous magnesium. A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2014; 121(1):59-67.
8. Hiromasa K. Daisuke N. Takahiro M. Hitoshi S. Takahisa G. Effectiveness of magnesium in preventing shivering in surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Anesthetic Clinical Pharmacology* 2019; 129(3): 689-700.
9. Kayalha H, Yaghoubi S, Yazdi Z, Izadpanahi P. Effect of intervenous magnesium sulfate on decreasing opioid requirement after surgery of the lower limb fracture by spinal anesthesia. *Int J Prev Med* 2019; 10:57.
10. Lange E. Segal S. Pancaro C. Wong C. et al. Association between Intrapartum magnesium administration and the incidence of maternal fever. A retrospective cross-sectional study. *Anesthesiology* 2017; 127:942-52
11. Vargas-Hernández J J. Anestesia libre de opioides. *Anestesiología en Oncología*. 2014; 37(Supl. 1): S24-S27
12. Prabhakar H, Mahajan C, Kapoor I. Anesthesia for minimally invasive neurosurgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2017; 30(5):546-550.

