

El magnesio en la toxemia gravídica *

DR. J. ANTONIO ALDRETE **

DESDE la primera aplicación del magnesio para uso terapéutico, sus indicaciones y propiedades curativas han sido motivo de controversias.

En 1618, Inglaterra sufría una temporada de sequía sin precedente. Ese verano, Henry Wicker descubrió en el poblado de Epsom un pozo, el cual mandó a agrandar para así facilitar que el ganado de la comunidad pudiese satisfacer su sed. Tal fue su sorpresa al notar que los animales rehusaban beber el agua, no obstante la sequía que prevalecía.¹

No transcurrió mucho tiempo sin que alguien que accidentalmente se cayó al pozo, notara que las aguas, aunque de sabor terriblemente desagradable, parecía acelerar la cicatrización de úlceras cutáneas. En 1620, Lord Dudley North padeciendo una decepción melancólica ingirió una cantidad abundante del líquido de Epsom y pronto después, descubrió su fantástica cualidad purgativa. Rápidamente las aguas de Epsom obtuvieron fama como agente purificante de la sangre, a través de la inevitable diarrea que ocurría después de su ingestión.

Posteriormente, la villa de Epsom adquirió reputación de lugar de descanso con su famoso mineral de agua medicinal. Tal po-

pularidad duró hasta 1727, cuando la avaricia de los comerciantes locales, finalmente, hizo huir a los visitantes. Sin embargo, en esa época, se vendían en Europa preparaciones farmacéuticas conteniendo aguas de Epsom, a las que se les atribuía propiedades curativas.

En 1695 el Dr. Nehemiah Grew separó el sedimento de las aguas de Epsom identificando el sulfato de magnesio como el constituyente principal. Desde entonces, las "sales de Epsom" fueron consideradas como sinónimos del sulfato de magnesio.

Humphrey Davy, quien primero notó las propiedades analgésicas del óxido nitroso, llevó a cabo varios experimentos con compuestos alcalinos en 1807. Después de varios intentos frustrados, finalmente tuvo éxito al separar los metales alcalinos, entre ellos el "Magnium", término que después fue substituido por magnesio.

Durante la primera guerra mundial el magnesio fue usado para fabricar bombas incendiarias y en fotografía. En el campo de la química orgánica, Víctor Grignard utilizó el magnesio en la composición de reagentes organometálicos que actúan como intermediarios en numerosas reacciones de

* Presentado en la sesión clínica del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del I.M.S.S. México, D.F. (Septiembre 10, 1970).

** Profesor Asociado de Anestesiología. University of Miami, Florida, E.U.A.

síntesis. Tal labor, le valió el Premio Nobel que le fue otorgado en 1912.

Efectos biológicos de interés común a anesthesiólogos y obstétricas

Basados en estudios hechos en animales, Meltzer y Auer² en 1906 sugirieron que las sales de magnesio eran capaces de producir depresión generalizada del sistema nervioso central. En sus experimentos estos autores observaron que la inhalación del éter combinado con la inyección intramuscular de sulfato de magnesio producían anestesia profunda.

Diez años después, Peck y Meltzer³ comunicaron tres casos de pacientes en los que se llevaron a cabo procedimientos quirúrgicos bajo anestesia producida por infusiones de $MgSO_4$. Uno de estos pacientes sintió dolor al principio de la operación; un segundo, tuvo depresión respiratoria grave y vomitó y el tercero sufrió un paro respiratorio durante el procedimiento. No obstante las complicaciones mencionadas, los autores consideraron que el magnesio tenía posibilidades como anestésico general.

Otras acciones farmacológicas específicas del ión magnesio son las siguientes:

1. Hipotensión arterial^{4,5} probablemente producida por vasodilatación⁶ y disminución de la resistencia periférica⁷, así como inhibición directa de la conducción⁸ y de la contractilidad miocárdica⁹. La suma de estos efectos finalmente ocasionan insuficiencia cardíaca y disminución del gasto cardíaco.
2. La administración directa de magnesio sobre fibras nerviosas produce depresión de las mismas^{10,11}. Igualmente inyectándolo en el espacio subaracnoideo¹² resulta en inhibición funcional debida a alteraciones de la polaridad

de la membrana, semejantes a las producidas por los anestésicos locales¹³.

3. El efecto bloqueador del ión magnesio en la actividad de la placa neuromotriz es indudable². Del Castillo y Engbach¹⁴ atribuyeron este efecto a la disminución de la liberación de "quantas" o vesículas conteniendo acetilcolina, ocurrida en la punta terminal de la fibra nerviosa. Este último fenómeno es influenciado por las concentraciones de magnesio y calcio al nivel de la unión mioneural. Además, un tercer sitio de acción es en los receptores de la fibra muscular, los cuales pierden parcial o totalmente su "sensibilidad" a las moléculas de acetilcolina¹⁵. Debido a la combinación de estos factores, la administración previa de sulfato de magnesio seguida de la succinilcolina, ambos por vía endovenosa, previene la hipercalemia generalmente secundaria a las fasciculaciones musculares originadas por el relajante.¹⁶
4. El ión magnesio además, participa como catalizador en varias reacciones enzimáticas del organismo y constituye un factor importante en el transporte molecular a través de membranas celulares.

Otras aplicaciones clínicas actuales

Otras indicaciones del valor terapéutico del magnesio han sido propuestas. Las más importantes son:

- a) Antiácido en el tratamiento de gastritis y úlcera gástrica.
- b) Laxante.
- c) Hipotensor en el tratamiento de glomerulonefritis e hipertensión esencial y la toxemia.
- d) Sedante y tranquilizador en el tratamiento del tétanos.

- e) Como agente anestésico local.
 f) En varias entidades clínicas se ha observado una deficiencia del magnesio sérico, sin embargo su enumeramiento es evitado en este trabajo, por constituir una serie de síndromes aparte y por razones de espacio.

Evidencia de la ineficiencia del magnesio como anestésico

Aún las últimas ediciones de textos de farmacología clásicos consideran que el magnesio posee la facultad de inducir pérdida de la conciencia¹⁷. Sin embargo, varios autores han introducido evidencia en contra de este concepto sostenido por décadas, aunque sólo sea relativamente subjetivo.

Somjen, Hilmy y Stephen¹⁸ ministraron infusiones de magnesio intravenosamente a 2 voluntarios. Ambos sujetos permanecieron conscientes, retuvieron la memoria de los acontecimientos y la sensibilidad a estímulos dolorosos, no obstante haber alcanzado concentraciones de 13, y 15 mEq/L en sangre. Observaciones posteriores hechas por este grupo de autores¹⁹ aportaron que después de la infusión masiva de magnesio el contenido del ión en músculo estriado era de 4 a 6 veces mayor que en el cerebro. La interpretación dada a tales resultados sugirió que las funciones del sistema nervioso central pudieran permanecer aún intactas, cuando simultáneamente, la integridad de la acción neuromotriz estaba bloqueada.

Aldrete, Barnes y Aikawa²⁰ tratando de evaluar la susodicha acción anestésica del Mg, administraron por la vía endovenosa dosis sucesivas a perros despiertos. Durante estos experimentos fue observado que una condición física semejante era producida con concentraciones de Mg sérico entre 13

y 20 mEq/L. A tal punto, la respuesta a estímulos dolorosos fue disminuida o abolida totalmente, la relajación muscular era obvia y además el trazo del electroencefalograma parecía deprimido. Simultáneamente la tensión arterial era baja, la presión venosa central elevada y la función respiratoria claramente disminuida. (Fig. 1). Todas estas últimas alteraciones, por sí mismas y aún más, unidas, son capaces de afectar el electroencefalograma, por la disminución

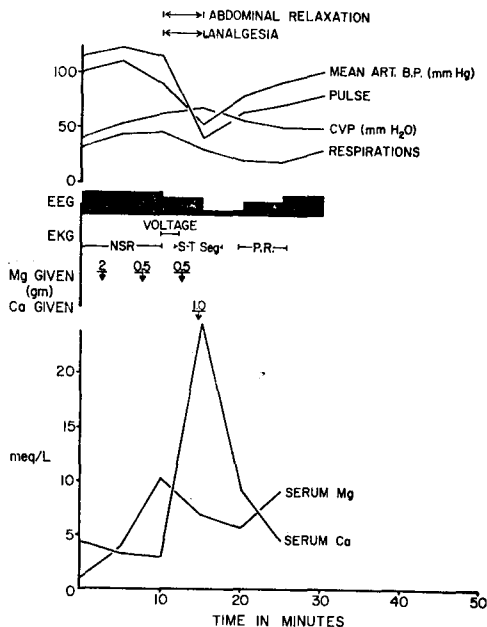


Fig. 1. Efectos hemodinámicos del sulfato de magnesio en perros y su reversión con calcio.

del flujo sanguíneo al cerebro y la concomitante hipoxia celular, resultando en un cuadro clínico de "pseudoanestesia". Tales efectos fueron reversibles por la inyección endovenosa de cloruro de calcio o sulfato de neostigmina (Fig. 2, 3), excepto cuando la concentración de magnesio sérico fue elevado por arriba de los 20 mEq/L, deterioro rápido de la preparación y paro cardíaco ocurrían de inmediato (Fig. 4).

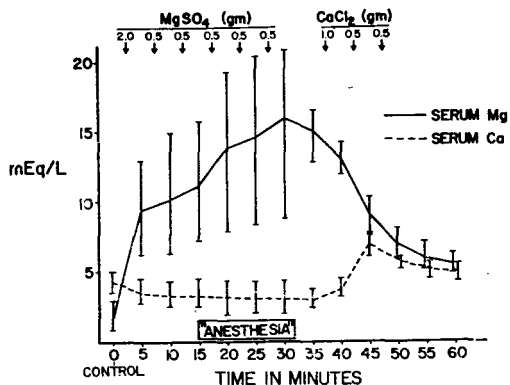


Fig. 2. Cambios de magnesio y calcio séricos producidos por la administración de sulfato de magnesio y su antagonismo con cloruro de calcio.

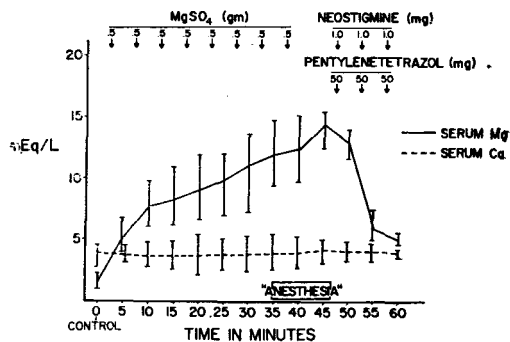


Fig. 3. Disminución de hipermagnesemia sérica mediante el uso de neostigmina y metrazol.

Tratamiento de la eclampsia toxémica con sulfato de magnesio

El método terapéutico fue inicialmente propuesto ya que parece producir sedación, relajación muscular y baja de la tensión arterial, todos los cuales son deseables en las crisis eclámpicas de la toxemia. Textos clásicos de obstetricia así lo recomiendan ^{21,22}.

La acción hipotensora del magnesio puede ser debido a un bloqueo de la conducción neural en los ganglios simpáticos o al nivel de la placa neuromotriz, ya sea elevando el umbral de excitación o impidiendo la liberación de acetilcolina ¹⁴.

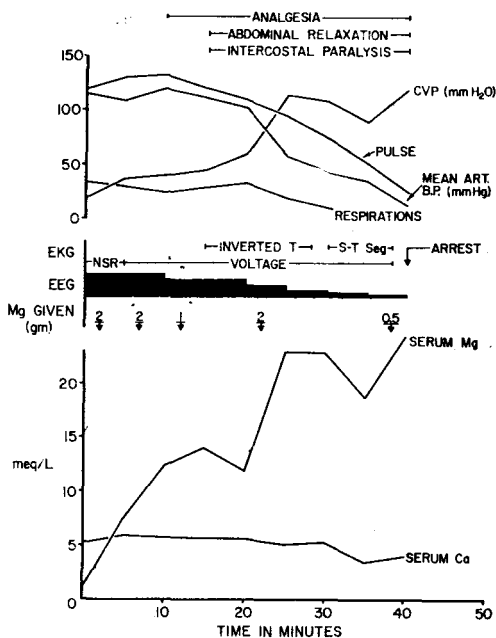


Fig. 4. Deterioro hemodinámico, terminando en asístole después de inyecciones repetidas de sulfato de magnesio.

Estudios preliminares han sugerido que terapia con hidroclorotiazida resulta en una disminución significativa del magnesio sérico, sin embargo los niveles del mismo en los eritrocitos fue aumentado. Cambios en la presión arterial diastólica fueron relacionados con las proporciones de Mg y K dentro de los glóbulos rojos. En estos estudios, Seller y cols. ⁹ concluyeron que las alteraciones de Mg intra y extracelular, así como su relación con otros cationes pudieran influenciar la resistencia vascular periférica. Igualmente sugirieron que el aumento del magnesio intracelular incrementa el transporte iónico a través de la membrana, por la estimulación que produce en la actividad así en una alteración del potencial eléctrico de la misma.

Habiendo introducido suficiente evidencia que demuestra que la supuesta acción

deprimente del magnesio sobre el sistema nervioso central es secundaria a la hipotensión arterial e hipoxia producidas por la hipoventilación que es originada a su vez, por la debilidad de los músculos que actúan en la función respiratoria; cabe entonces, examinar la justificación de este agente terapéutico en el tratamiento de la eclampsia sufrida por parturientas.

Para esto, creemos que las ventajas y las desventajas deben considerarse. Entre estas últimas hay dos más que aún no han sido mencionadas. La elevación de los niveles sanguíneos no se limita exclusivamente a la madre, sino que traspasa el umbral placentario, acarreado consigo los efectos indeseables en el feto. No se han descrito resultados perjudiciales en este último, sin embargo no hay razón para que no existan y sean de mayor intensidad. Existen varios casos de recién nacidos de madres eclámpticas tratadas con dosis abundantes de $MgSO_4$ que tuvieron puntuación de Apgar extremadamente baja, requiriendo resucitación. Como mostraron hipermagnesemia exagerada, fueron tratados con dosis graduales de cloruro de calcio, con mejoramiento paralelo de su condición física²³. Indudablemente esta complicación ocurre con más frecuencia de lo que se ha reconocido, sin embargo, un estudio más completo será necesario para identificar su frecuencia y magnitud.

Otra amenaza es la administración de agentes anestésicos y relajantes durante el parto o la operación cesárea. Dosis altas de anestésicos locales afectan la integridad de la placa neuromotriz²⁴. Además, los efectos deprimentes de los anestésicos volátiles pudieran potenciar la acción similar originada por el sulfato de magnesio. Morris y Giesecke²⁵ observaron que la demanda por drogas de acción relajante en mujeres pre-eclámpticas a las que se les hizo operación cesárea era considerablemente menor en

aquellas que no habían sido tratadas con $MgSO_4$. Posteriormente Giesecke y cols.²⁶ demostraron un efecto aditivo entre el magnesio y el curare y la succinilcolina, advirtiendo que cuando estas drogas se utilizan en el mismo paciente, las dosis deberán disminuirse.

Es mi opinión personal, que se ha llegado a un cruce de caminos importantes y antes de seguir adelante, debemos de llevar a cabo un estudio objetivo del verdadero rol que tiene el sulfato de magnesio como agente curativo en la eclampsia. Cualquiera que sea, si es que pone en peligro serio al feto, quizás deba descartarse. Sin embargo, antes de llegar al juicio creo que esta es una oportunidad única para que obstetras y anestesiólogos en una labor conjunta, colaboren en la solución de este dilema.

RESUMEN

El ión magnesio considerado por muchos años como anestésico, ha sido eliminado como tal en varias publicaciones recientes. El estado "seudoanestesia" que se ha producido en humanos y animales es probablemente producido por la acción depresora que tiene sobre la placa neuromotriz y el sistema cardiovascular.

Considerando lo anterior, se propone la reevaluación del uso del magnesio en las eclampsias toxémicas ya que además de los efectos mencionados, puede potencializar a los agentes musculares relajantes y más grave aún su paso a través de la placenta deprime definitivamente al recién nacido.

La disminución de la resistencia periférica producida por el catión, quizás no justifique su utilización en estos casos ya que las complicaciones parecen ser más severas que los beneficios obtenidos.

SUMMARY

Magnesium ion is not considered anesthetic any longer, maybe it produces depression in the neuromotor plate and cardiovascular organs. A re-evaluation of the use of mag-

nesium in eclampsia, is proposed, because it can potentialize muscle relaxant drugs and depress the fetus.

REFERENCIAS

1. Aikawa, J. K.: *The role of magnesium in biologic processes*. Springfield, Ill. C. C. Thomas, 1963.
2. Meltzer, S. J. y Auer, J.: Physiological and pharmacological studies of magnesium salts, II. Toxicity of intravenous injections, in particular effects upon centers of medulla oblongata. *Amer. J. Physiol.* 15:387, 1906.
3. Peck, C. H. y Meltzer, S. J.: Anesthesia in human beings by intravenous injection of magnesium sulfate. *J.A.M.A.* 67:1131, 1916.
4. Standburg, J. B. y Farah, A.: Effects of magnesium ion on heart and its response to digoxin. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 100:445, 1950.
5. Hauray, V. G.: Effect of intravenous injections of magnesium sulfate on the vascular system. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 65:453, 1939.
6. Engback, L.: Pharmacological actions of magnesium ions in particular reference to neuromuscular and cardiovascular systems. *Pharmacol. Rev.* 4:396, 1952.
7. Hoff, H. E., Smith, P. K. y Winkler, A. W. Relation of blood pressure and concentration in serum potassium, calcium and magnesium. *Am. J. Physiol.* 127:722, 1939.
8. Smith, P. K., Winkler, A. W. y Hoff, H. E. Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intravenous injections of magnesium salts. *Am. J. Physiol.* 126:720, 1939.
9. Sellar, R. H., Ramírez-Muxo, O., Breast, A. N. y Moyer, J. H.: Magnesium metabolism in hypertension. *J.A.M.A.* 191:654, 1965.
10. Tedesco, P. A.: Recherche electrocardiografiche sull'azione del magnesio. *Rev. di Pat Sper.* 7:274, 1931.
11. Bernstein, M. y Simkins, S.: Magnesium: effects of intravenous injections on human heart. *J. Lab. Clin. Med.* 25:131, 1939.
12. Belshe, J. C., Buckley, J. J. y Van Bergen, F. H.: Use of calcium and magnesium cations as spinal anesthetics. *Med. Bull. Univ. Minn. Staff meeting report.* June 5, 1964.
13. Coutinho, E. M.: Calcium, magnesium and local anesthesia. *J. General Physiol.* 49:845, 1966.
14. Del Castillo, J. y Engback, L.: Nature of neuromuscular block produced by magnesium. *J. Physiol.* 124:370, 1954.
15. Engback, L.: Pharmacological actions of magnesium ions with particular reference to neuromuscular and cardiovascular systems. *Pharmacol. Rev.* 4:396, 1952.
16. Aldrete, J. A., Zahler, A. y Aikawa, J. K.: Prevention of succinylcholine-induced hyperkalemia by magnesium sulfate. *Canad. Anaesth. Soc. J. Sept.* 1970. 17:477-485, 1970.
17. Goodman, L. S. y Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 3rd Ed. New York, Macmillan Co., 1965.
18. Sonjen, G. G., Hilmy, M. y Stephen, C. R.: Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 154:652-659, 1966.
19. Somjen, G. G. y Hilmy, M.: Tissue uptake of pharmacological loads of magnesium. *Abst. 3rd Intl. Pharmacol. Congress Abstract No. 31*, 1966.
20. Aldrete, J. A., Barnes, D. R. y Aikawa, J. K.: Does magnesium produce anesthesia? Evaluative study of its effects on the cardiovascular and nervous system. *Anesth. Analg.* 47:428, 1968.
21. Eastman, N. J. y Hellman, L. M.: *William's Obstetrics*, 13th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1966 p. 730.
22. Pritchard, J. A.: The use of the magnesium ion in the management of eclamptic toxemias. *Surg. Gyn. Obst.* 100:131, 1955.
23. Lipeltz, P. J.: Hypermagnesemia in the newborn infant. *Pediatrics* 39:401, 1968.
24. Usubiaga, J. E.: Prevention of succinylcholine fasciculations with local anesthetics. *Anesthesiology* 26:3, 1965.
25. Morris, R. E. y Giesecke, A. H.: Potentiation of muscle relaxants by magnesium sulfate therapy in toxemia of pregnancy. *South. Med. J.* 61:25, 1968.
26. Giesecke, A. H., Morris, R. E., Dalton, M. D. y Stephen, C. R.: On magnesium, muscle relaxants, toxemic parturients and cats. *Anesth. Analg.* 47:689, 1968.