

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica XII. Complejos de Magnesio

Enrique J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115,
1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. Se presentan los aspectos fundamentales de la bioquímica y el metabolismo del magnesio. Se discuten también posibles causas de hipo e hipermagnesemias, así como los aspectos farmacológicos generales relacionados a la suplementación de magnesio. Finalmente, se analizan detalladamente las características de una nueva y muy promisoría droga, el $Mg(HAsp)Cl_3 \cdot 3H_2O$.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. XII. Magnesium Complexes". Some fundamental aspects of the biochemistry and metabolism of magnesium are presented. Possible causes of hipo and hipermagnesemia and general pharmacological aspects related to magnesium supplementation are also discussed. The characteristics of a new very promising drug, $Mg(HAsp)Cl_3 \cdot 3H_2O$, are analyzed in detail.

Los elementos alcalinos y alcalino-térreos sodio, potasio, magnesio y calcio son los cuatro metales más abundante en los sistemas biológicos ¹ (Tabla 1) ². Por su parte el litio, que usualmente es considerado como metal no esencial, tiene no obstante un considerable valor terapéutico ³, mientras que la esencialidad del estroncio no está todavía establecida con seguridad ⁴.

<i>Elemento</i>	<i>Cantidad (adulto)</i>	<i>Ingesta diaria recomendada</i>
Na	85 g	2 g
K	120-150 g	3-4 g
Mg	24-26 g	0,3-0,45 g
Ca	750-1100 g	0,8-1,2 g

Tabla 1. Distribución de los elementos alcalinos y alcalino-térreos esenciales e ingesta diaria recomendada para adultos sanos normales.

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Hipomagnesemia; Complejos de Magnesio; Suplementación de Magnesio

KEY WORDS: Pharmacotherapy; Hipomagnesemia; Magnesium Complexes; Magnesium Supplementation

Aparte de algunos desórdenes asociados con deficiencias en la resorción, almacenamiento o excreción, los síndromes de deficiencia asociados a estos cuatro cationes metálicos, en seres humanos y animales, fueron considerados como casos excepcionalmente raros hasta hace muy pocos años ². Virtualmente todas las dietas normales parecen garantizar una ingesta suficiente de estos elementos, debido a su abundancia en todas las formas de vida ^{2,5}.

Esta situación ha empezado a cambiar rápidamente en la sociedad moderna en la que, por ejemplo, muchas especies animales son criadas en aislamiento y bajo dietas de crecimiento y engorde estrictamente controladas, así como los seres humanos están sujetos a continuas pérdidas de electrolitos debido a situaciones de stress, exceso de actividad deportiva y a modificaciones sustanciales de los hábitos alimentarios. Estos cambios afectan especialmente al magnesio, que es el menos abundante de los cuatro metales arriba mencionados (Tabla 1). Por esta razón, la suplementación de magnesio se ha convertido en un aspecto importante de la medicina contemporánea, incluyendo también a la medicina veterinaria.

ALGUNOS ASPECTOS BASICOS DE LA BIOQUIMICA DEL MAGNESIO

Como puede verse en la Tabla 1, un humano adulto normal posee entre 24 y 26 g de magnesio, un 65% del cual está localizado en los huesos y el 35% restante está ampliamente distribuido en el organismo, actuando como estabilizador estructural de los ácidos nucleicos y los ribosomas y de activador de numerosos sistemas enzimáticos. Prácticamente todas las enzimas con fosfato como cofactor, incluyendo al ATP, requieren Mg(II) para su funcionamiento ⁵.

Desde el punto de vista evolutivo, el Mg(II) ha sido uno de los metales utilizados prácticamente desde los comienzos mismos de la Vida y se lo encuentra asociado a numerosos procesos y sistemas biológicos, aun en los organismos más primitivos ^{1,6}. Uno de los avances fundamentales durante los procesos evolutivos fue la incorporación de magnesio a las porfirinas, generando los distintos tipos de clorofilas. Asimismo, el Mg(II) participa también como regulador de las interacciones entre las dos cadenas de transporte de electrones que actúan en la fotosíntesis, conocidas como fotosistema I y fotosistema II ¹.

Por otra parte, existe también una clara interrelación entre la bioquímica del magnesio y la del calcio, aunque la misma no está todavía cabalmente comprendida ⁶. Williams ha sugerido que existe entre ambos metales un cierto efecto contrapuesto, ya que se puede considerar al calcio como un elemento "formador de estructuras" mientras que el magnesio, por el contrario, podría ser tratado como un "destructor de estructuras" ⁷. Este efecto podría ser explicado admitiendo que el magnesio puede llegar a desestabilizar a determinados complejos de calcio ⁶.

Asimismo, el Mg(II) parece jugar algún papel durante las primeras etapas de formación de los tejidos duros ^{8,9} y estudios con "modelos" demuestran que la sustitución de pequeñas cantidades de Ca(II) por Mg(II) no ocasiona cambios estructurales importantes en la fase inorgánica de huesos y dientes ^{9,10}. También se ha demostrado que las osteoporosis van usualmente acompañadas de deficiencia en magnesio ¹¹.

De todas formas, el calcio y el magnesio está evidentemente asociados a funciones biológicas marcadamente diferentes, por cuanto la concentración de magnesio es elevada en el interior de la célula y la de calcio baja, ocurriendo a la inversa en los fluidos extracelulares, donde la concentración de calcio es notoriamente superior ¹. Por otro lado, el magnesio parece estar también en condiciones de competir con el manganeso (II) en ciertos procesos enzimáticos de tipo hidrolítico ¹².

Los requerimientos nutricionales parecen oscilar entre 300 y 500 mg por día (ver Tabla 1), según diversos autores y recomendaciones ^{2,13}. Estudios recientes sugieren que amplios segmentos de la población mundial tendrían una ingesta subóptima del elemento ¹³.

En general, los cereales y nueces contienen una elevada concentración de Mg(II); los vegetales, frutas, carnes rojas y pescados presentan concentraciones intermedias y, como regla general, alimentos muy refinados o procesados pierden una parte sustancial de su contenido en magnesio. El agua aparece como una muy importante fuente del elemento y facilita su absorción ¹³.

La absorción del Mg(II) ocurre principalmente a nivel del intestino delgado y parece tener una relación inversa con la concentración del metal. Si la dieta es pobre en magnesio, puede llegar a absorberse hasta un 75%; en cambio, si es muy rica en el elemento, sólo un 25% es absorbido. Los factores que controlan este proceso son todavía poco conocidos ¹³.

La mayor vía excretoria es la renal. Los mecanismos homeostáticos para mantener la concentración sérica de Mg(II) dentro de límites adecuados tampoco se conocen claramente, aunque se admite la participación de varias hormonas y neurotransmisores (v.g. insulina, epinefrina, calcitonina, etc.) ^{13,14}.

El diagnóstico para determinar anomalías vinculadas a los niveles de Mg(II) se basa esencialmente en la determinación de su concentración en suero. Hasta el presente existen claras y amplias evidencias de que las hipomagnesemias son más usuales que las hipermagnesemias.

Las hipomagnesemias pueden tener diversos orígenes, comenzando por malnutrición, problemas de absorción o excreción. Por otro lado, también las diarreas crónicas, algunos tipos de diabetes, el hipertiroidismo, las hipercalcemias y el alcoholismo pueden generar hipomagnesemias. Y, por otra parte, las insuficiencias renales parecen ser la causa más común de las hipermagnesemias ^{13,15}.

En los últimos años se han establecido también relaciones evidentes entre la disponibilidad de magnesio y el stress ¹⁶.

También se conocen ya un cierto número de drogas que pueden alterar los niveles óptimos de magnesio. En general, los diuréticos, al exaltar la excreción urinaria, aumentan también la eliminación de magnesio. También algunos antibióticos y los tratamientos prolongados con cis-platino ¹⁷ producen hipomagnesemia ¹³. Los casos de hipermagnesemia causados por antiácidos o purgantes conteniendo Mg(II) son poco frecuentes, a menos que existan desórdenes renales ¹³.

FARMACOLOGIA DEL MAGNESIO

El tipo de administración (oral o parenteral) juega un papel determinante en la forma de expendio y en la dosis, así como en la naturaleza química de la droga

a utilizar. En la administración parenteral sólo pueden utilizarse compuestos de Mg(II) altamente solubles. En la administración oral debe asegurarse ante todo el mantenimiento del equilibrio ácido/base, en especial si es necesario administrar dosis elevadas de magnesio: los aniones de ácidos débiles habitualmente permiten un rápido aumento del pH gastrointestinal ².

Aunque la neutralización de la acidez estomacal por óxidos, hidróxidos o carbonatos es un procedimiento usual en gastroenterología, dosis elevadas de compuestos de magnesio de esos tipos generan rápidamente condiciones metabólicas alcalóticas. Por otro lado, la acidez estomacal se puede ver incrementada durante tratamientos con MgCl₂. Los desplazamientos de los equilibrios ácido/base pueden tener consecuencias fisiológicas muy importantes: así por ejemplo, la acción de catecolaminas se potencia notablemente en condiciones alcalóticas, mientras que se reduce claramente en medios ácidos ². Otros desplazamientos secundarios (v.g. hipopotasemias, bajo condiciones alcalóticas) también deben ser tenidas en cuenta ².

La utilización de aguas minerales ricas en Mg(II) es una de las posibilidades más usuales de suplementación de magnesio ⁶. Por otra parte, también es conocido el hecho de que la administración de dosis elevadas de magnesio (v.g. sal de Epsom, MgSO₄·7H₂O, en una dosis única del orden de los 15 g) tiene una fuerte acción purgante de efecto rápido y vigoroso. Este efecto es esencialmente de tipo osmótico y está asociado al pequeño tamaño y fuerte poder polarizante del Mg(II), capaz de retener grandes cantidades de agua de hidratación ⁶.

El aparente efecto analgésico del Mg(II) sobre el tracto gastrointestinal, es explotado convenientemente cuando se utilizan antiácidos a base de este catión (v.g. MgCO₃).

La administración parenteral de Mg(II) suele hacerse por vía intravenosa. Corrientemente se ha utilizado sulfato de magnesio, aunque recientemente se ha sugerido como más conveniente reemplazar el sulfato por cloruro o acetato, ya que el sulfato no es absorbido tan bien como estas dos últimas sales ^{6,18}.

Por lo dicho precedentemente, es evidente que el incremento de la hipomagnesemia a consecuencia de los cambios y alteraciones en la forma de vida de las sociedades modernas han dado impulso, ante todo, a la búsqueda de nuevas y mejores formas de suplementación de magnesio. Y éste es uno de los temas de investigación en los que más activamente se trabaja en la actualidad.

Se trata pues de hallar compuestos de Mg(II) (sales o complejos) que permitan una resorción rápida y eficiente, sin alterar el pH y el equilibrio iónico en los fluidos biológicos. Por otro lado, los efectos colaterales generados por los aniones y/o ligandos componentes de la droga deben ser despreciables o, de ser posible, tener también efectos terapéuticos benéficos ². Entre las variadas posibilidades que se ofrecen para una "formulación de magnesio", los aminoácidos naturales o sus derivados aparecen como candidatos preferenciales. Entre los sistemas ensayados deben mencionarse los complejos derivados de los ácidos L-aspártico y L-glutámico así como el ácido piroglutámico (llamado a veces ácido pidólico). Asimismo, se han utilizado como ligandos para el Mg(II) el ácido orótico (un derivado del uracilo) y el ácido cítrico (Fig 1) ².

Existen evidencias de que el compuesto de Mg(II) con el ácido orótico no es

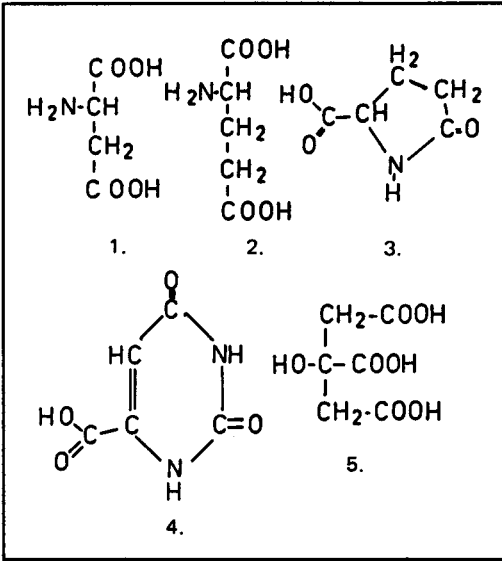


Figura 1. Algunos ligandos utilizados para la preparación de complejos de Mg(II) de interés farmacológico: ácido aspártico (1); ácido glutámico (2); ácido piroglutámico (3); ácido orótico (4) y ácido cítrico (5).

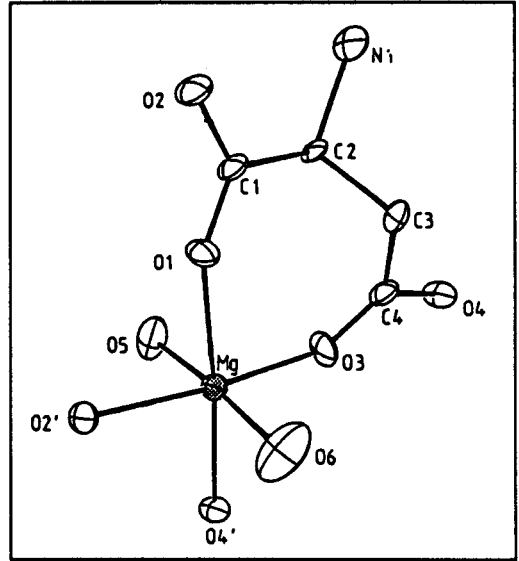


Figura 2. Coordinación del Mg (II) en el Mg (HAsp)Cl.3H₂O (adaptado ²).

realmente un complejo, ya que, al menos en el caso del Mg(orot)₂.8H₂O, cuya estructura cristalina se determinó recientemente, se encontró que el Mg(II) está presente como catión [Mg(H₂O)₆]²⁺, unido sólo por puentes hidrógeno a los aniones del ácido ². También en el caso del complejo con ácido cítrico una parte del Mg(II) está como hexacuoión ^{2,19}.

La estructura del piroglutamato de magnesio aún no es conocida, aunque, de todas formas, el complejo puede prepararse muy fácilmente por deshidratación del bis(L-hidrogenglutamato) de magnesio.

En el Mg(L-aspartato).3H₂O se forman cadenas compuestas por complejos mononucleares, actuando el anión del ácido como ligando tridentado a través de sus dos oxígenos carboxílicos y del nitrógeno del grupo amino. En cambio, el complejo de Mg(II) con el ácido L-glutámico es mononuclear y sólo uno de los grupos carboxilato, junto al NH₂, están involucrados en la coordinación ². También se han caracterizado complejos de Mg(II) con hidrógenoaspartato e hidrógenoglutamato como ligandos.

Durante la búsqueda de nuevos complejos que cumplieran con los requisitos básicos mencionados más arriba, se encontró que liofilizando soluciones que contienen los iones Mg(II), HAsp⁻ y Cl⁻ en relación molar 1:1:1 se genera un compuesto de estequiometría Mg(L-HAsp)Cl.3H₂O. Esta preparación debe hacerse en condiciones muy bien controladas para evitar la racemización del aminoácido, la condensación con generación de dicetopiperazinas, así como otras reacciones laterales que impurificarían el producto final.

El complejo así obtenido es cristalográficamente amorfo aunque recientemente se lo ha podido obtener cristalino ², lo que permitió establecer su estructura ².

El compuesto posee una red en capas y el entorno del Mg(II) se muestra en la Fig. 2. El hidrógenoaspartato funciona como ligando bidentado a través de sus dos grupos carboxilo y la esfera de coordinación del catión se completa con dos moléculas de agua (identificadas como 05 y 06 en la Fig. 2) y dos oxígenos carbonílicos de complejos vecinos (02' y 04' en la Fig. 2); el grupo amino se encuentra protonado, en tanto que el cloruro y la restante molécula de agua se ubican entre las capas del retículo cristalino. La estructura sugiere que este complejo se degradará muy lentamente ², situación que seguramente le confiere un muy particular interés en relación a la suplementación de Mg(II). Efectivamente, esta droga aparece hasta ahora como una de las formas más útiles y potentes para realizar esta suplementación.

Se la puede administrar por vía oral y tiene además algunas otras acciones terapéuticas interesantes, ya que actúa como un estabilizador de membranas, con un efecto similar al del Ca(II) y como un antagonista fisiológico de calcio celular²⁰. Por otro lado, la resorción del Mg(L-HAsp)Cl.3H₂O es bastante superior a la del MgSO₄ y además no se han podido detectar efectos colaterales indeseables asociados al anión.

Los tratamientos, por vía oral con Mg((L-HAsp)Cl.3H₂O han mostrado su eficacia en los siguientes tratamientos ²:

- Hipomagnesemias producidas por dietas defectuosas en Mg(II), problemas en la absorción o excreción elevada del metal, o aumentos en la demanda de Mg(II), acompañados por otros síntomas.
- Síndrome tetánico, acompañado o no por hipomagnesemia.
- Constipación, en particular si viene acompañada con síntomas espásticos.
- Desórdenes diuréticos asociados a tratamientos de hipertensión arterial.
- Hipertensión inducida por stress.
- Arritmias cardíacas.

Para finalizar, resulta también de interés mencionar el hecho de que en años recientes, muchas veces se ha tratado de establecer alguna relación entre las variaciones en los niveles de Mg(II) y la aparición de cánceres. Sin embargo, como lo demuestran los estudios más recientes (ver Durlach *et al.* ²¹ y referencias allí dadas) las relaciones entre magnesio y cáncer son extremadamente complejas, ya que tanto excesos como defectos de Mg(II) pueden resultar carcinogénicos o, por el contrario, presentar efectos claramente anticarcinogénicos. Obviamente, la carcinogénesis suele perturbar los niveles normales del metal, observándose frecuentemente una sobrecarga de Mg(II) en el tejido tumoral y una disminución de su concentración en el tejido sano.

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador del CONICET, organismo al que agradece el constante y generoso apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baran, E.J. (1984) "Química Bio-Inorgánica", Ed. FABA, La Plata
2. Schmidbaur, H., H.G. Classen y J. Helbig (1990) *Angew. Chem. internat. edit.* **29**: 1090-103
3. Baran, E.J. (1988) *Acta Farm. Bonaerense* **7**: 187-94
4. Frieden, E. (1984) "A Survey of the Essential Biochemical Elements" en "*Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements*" (E. Frieden, Ed.) Plenum Press, New York, págs. 1-15
5. Bruce-Martin, R. (1990) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel y A. Sigel, Eds.) Marcel Dekker, New York, Vol. **26**, págs. 1-13
6. Birch, N.J. (1990) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Siegel y A. Siegel, Eds.) Marcel Dekker, New York, Vol. **26**, págs. 105-17
7. Williams, R.J.P. (1970) *Quart. Revs. Chem. Soc.* **24**: 331-65
8. Zapanta-Le Geros, R. (1981) *Progr. Cryst. Growth Characteriz.* **4**: 1-45
9. Apella, M.C. (1983) "Estudio Estructural y Espectroscópico de Algunos Modelos Inorgánicos Vinculados a los Tejidos Óseos", Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, Argentina
10. Apella, M.C. y E.J. Baran (1984) *Z. Naturforsch.* **39b**: 449-51
11. Cohen, L. (1990) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Siegel y A. Siegel, Eds.) Marcel Dekker, New York, Vol. **26**, págs. 505-12
12. Hughes, M.N. (1972) "*The Inorganic Chemistry of Biological Processes*" 2nd. Ed., J. Wiley, New York
13. Elin, R.J. (1990) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel y A. Sigel, Eds.) Marcel Dekker, New York, Vol. **26**, págs. 579-96
14. Durlach, J. y V. Durlach (1984) *Magnesium* **3**: 109-20
15. Brautbar, N., A.T. Roy, Ph. Hom y D.B.N. Lee (1990) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel y A. Sigel, Eds.) Marcel Dekker, New York, Vol. **26**, págs. 285-320
16. Classen, H.G. (1990) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel y A. Sigel, Eds.) Marcel Dekker, New York, Vol. **26**, págs. 32-9
17. Baran, E.J. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* **5**: 97-106
18. Durlach, J. (1988) "*Magnesium in Clinical Practice*", Libbey, Londres
19. Johnson, C.K. (1965) *Acta Crystallogr.* **18**: 1004-10
20. Weiss, G.B., V.M. Traina y F.L. Douglas (1986) en "*New Cardiovascular Drugs*" (A. Scrabine, Ed.), Raven, New York, pág. 243
21. Durlach, J., M. Bara y A. Guiet-Bara (1990) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel y A. Sigel, Eds.) Marcel Dekker, New York, Vol. **26**, págs. 549-78