

SECCION DE MEDICINA EXPERIMENTAL

POTENCIAL FARMACOLOGICO DEL MAGNESIO EN LA CRISIS ASMATICA:
ESTUDIO CLINICO Y EXPERIMENTAL

1, 3 Dr. Robert Tejada
1, 3 Dra. Angela Halls
2 Dr. Pedro McDougal
2 Dr. Julián Pérez
2 Dr. Maximiliano Hernández

2 Dr. Otto Goyco
2 Dr. José Carrasco
1, 3 Dra. Ana Roig
1, 3 Dr. Sergio A. Bencosme

RESUMEN:

El asma es un trastorno caracterizado por una hiperreactividad no específica que causa broncoespasmo en respuesta a una variedad de estímulos.² El aumento de la entrada de calcio al interior de la célula es la vía final común de la contracción del músculo liso vascular y bronquial; en este sentido los antagonistas del calcio ejercen una protección significativa contra la broncoconstricción.^{5,6} El magnesio es un antagonista débil de la entrada de calcio a las células del músculo liso⁵ e inhibe la liberación de acetilcolina, disminuyendo así el efecto broncoconstrictor de este neurotransmisor.¹² En el presente estudio se abarcan dos aspectos: uno clínico y otro experimental. En el primero se toman 42 pacientes, 21 con crisis asmática y 21 voluntarios sanos sin antecedentes asmáticos, con fines de medir los niveles séricos de magnesio en ambas condiciones. Se encontraron niveles séricos de $Mg^{\pm\pm}$ disminuidos en los pacientes con crisis asmática, 1.52 ± 0.36 mEq/L ($X = DS$); en los voluntarios sanos fue de 1.88 ± 0.49 mEq/L ($P = 0.011$). En el aspecto experimental se determinó in vitro el efecto relajante de concentraciones crecientes y acumulativas de sulfato de magnesio en cadenas de anillos traqueales de cobayos previamente contraídas con acetilcolina. Se obtuvieron respuestas relajantes dosis-dependientes, alcanzándose un promedio máximo de relajación de 275.5%. Estos hallazgos denotan la posible relación del ión magnesio en la fisiopatología del asma y el efecto relajante que éste ejerce en la musculatura traqueal.

Magnesio Sérico Asma Traquea-Cobayo Contracción-Relajación Sulfato de Magnesio

ABSTRACT:

Asthma is a condition characterized by a nonspecific hyperreactivity that cause bronchospasm in response to a variety of stimulus.² The increase of calcium influx into the cell is the final common pathway to induce constriction of vascular and bronchial smooth muscles.⁵ In this sense, calcium antagonists exert a significant protection against the bronchoconstriction.^{5,6} Magnesium is a weak antagonist of $Ca^{\pm\pm}$ entry into the interior of smooth muscle cells, it also inhibits the release of acetylcholine, attenuating the bronchoconstrictor effect of this neurotransmitter.¹² The present study includes two aspects: a clinical one, in which the serum magnesium was measured in 42 patients; 21 presented with asthmatic crisis and 21 were healthy volunteers, without history of asthma. The results reveal decrease

1. Centro de Biología Humana y Experimental. Centro de Investigaciones, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.
2. Médicos pasantes, egresados promoción 1989, Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, R.D.

3. Departamento de Investigaciones Clínicas, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago, R.D.

serum level of magnesium in those patients with asthmatic crisis, 1.52 ± 0.36 mEq/L, while in the control group was of 1.88 ± 0.49 mEq/L ($p = 0.01$). The second aspect of this study was designed to determine experimentally the relaxant effect to increasing and accumulative doses of magnesium sulfate in tracheal rings of guinea pigs in vitro, previously contracted with acetylcholine. Dose-dependent relaxing responses were obtained, reaching a maximum relaxation of 275.5% from the initial level of contraction. These findings reveal the possible participation of magnesium in the pathophysiology of asthma and shows the relaxing effect it induces in tracheal muscle cells.

Serum magnesium Asthma Guinea Pig-Trachea Contraction-Relaxation Magnesium Sulfate

INTRODUCCION

El asma es un trastorno de las vías aéreas caracterizado por una respuesta aumentada del árbol tráqueo-bronquial a una variedad de estímulos. La incidencia y prevalencia del asma son difíciles de obtener con certeza por la falta de homogeneidad de los criterios diagnósticos. Sin embargo, se ha sugerido que aproximadamente el 5% de adultos menores de 30 años y del 7% al 10% de niños en los Estados Unidos llegan a presentar esta enfermedad. El asma bronquial aparece a cualquier edad, pero predominantemente en la niñez.¹

El problema fundamental es la hiperreactividad no específica de las vías aéreas, lo cual causa que el individuo desarrolle broncoespasmo en respuesta a estímulos, como los alérgenos, infecciones bronquiales, contaminación ambiental, factores ocupacionales, ejercicios, ciertos agentes farmacológicos, factores emocionales, entre otros.^{2,3} Típicamente la inhalación de alérgenos produce una reacción alérgica inmediata tipo I.²

La interacción del antígeno con los mastocitos unidos a IgE produce liberación de histamina; bradiquinina, prostaglandinas F2 alfa, D2; tromboxano A2, y otros agentes vasoactivos. Esto trae como consecuencia reacciones de inflamación, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad capilar bronquial, congestión vascular y edema de las vías aéreas.⁴

El aumento de la entrada del calcio al interior de la célula es la vía final común de la constricción del músculo liso vascular y bronquial y podría ser la explicación de la hiperreactividad del músculo bronquial.^{5,6}

Los antagonistas del calcio ejercen una protección significativa contra la broncoconstricción inducida por el ejercicio, la histamina y la metacolina en pacientes asmáticos.⁵

El magnesio es un antagonista débil de la entrada de calcio al interior de las células del músculo liso e influye en la disponibilidad y el contenido intracelular del mismo.⁵

La enzima $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP-asa}$ es necesaria para la producción de energía de transporte del ión sodio hacia el espacio extracelular y de potasio hacia el espacio intracelular; el magnesio es un cofactor necesario para la activación de la enzima ATP-asa .^{7,8} En una deficiencia de Mg^{++} hay una activación insuficiente de esta enzima y se establece un nuevo equilibrio con una disminución intracelular de potasio y una concentración intracelular aumentada de sodio. Este aumento intracelular arrastra consigo al calcio,

aumentando así la concentración intracelular de este último y su biodisponibilidad para la contracción muscular.^{7,8}

En una serie de investigaciones encabezadas por Giovanni Rolla determinaron el efecto broncodilatador del magnesio en voluntarios en períodos de remisión a los que se les provocó broncoconstricción con histamina o metacolina.^{5,6} Más tarde, vieron iguales efectos beneficiosos de broncodilatación con el sulfato de magnesio durante la crisis asmática.⁹

Basado en los hallazgos expuestos hasta el momento con relación al efecto broncodilatador del magnesio, hemos diseñado el presente trabajo con el objetivo de abarcar dos aspectos: uno clínico en el cual se trata de establecer la posible relación entre los niveles séricos de magnesio y el estado de la crisis asmática, y el otro en el área básica-experimental donde se estudia el efecto relajante del magnesio sobre la tráquea de cobayo in vitro previamente contraída.

Consideramos que ambos estudios son complementarios en el entendimiento de la posible participación del déficit del ión magnesio en favorecer el broncoespasmo y en la comprensión del potencial papel farmacológico del Mg en favorecer la relajación de las vías aéreas.

MATERIAL Y METODO

Se evalúan los niveles séricos de magnesio en una población de 42 pacientes adultos de 20 a 50 años, de ambos sexos, de los cuales 21 cursan con cuadro de crisis asmática (grupo experimental), diagnosticados por el servicio de medicina interna del HRUJMCB.

Se obtiene muestra de 3cc de sangre para cuantificación de Mg, previa administración de cualquier medicamento. El grupo restante (control) está compuesto por voluntarios en aparente estado de salud y sin antecedentes patológicos de asma. De éstos se obtiene la muestra a media mañana, mientras realizan sus labores cotidianas. Se establece la diferencia entre los promedios de los valores mediante la prueba Two-sample-t, donde se considera una diferencia estadística significativa cuando el valor de $P < 0.05$.

A nivel experimental se realiza un estudio en 8 cobayos adultos, con un peso promedio de 300 gramos, a los que se disecciona y extrae la tráquea, de la que se obtienen anillos mediante cortes transversales; se unen 6 de éstos mediante hilo 5-0, colocando las partes musculares en contraposición

en la continuidad de la cadena de anillos. Este procedimiento se realiza en un medio de solución Buffer Krebs modificada a 37°C y burbujeo constante de O₂. Se monta una cadena de 6 anillos traqueales en una cámara de órgano aislado con iguales condiciones de medio a las recién descritas. Un extremo de la cadena se fija al fondo de la cámara y el otro se conecta a un miógrafo isométrico. Se deja estabilizar el sistema y se añaden dosis crecientes de acetilcolina; obteniéndose una contracción máxima con una concentración de 0.42 mg/ml para todos los montajes. Se espera que el sistema se estabilice, cuando adquiere una meseta, y se ensaya el efecto del sulfato de magnesio a partir de la contracción previa con acetilcolina. Se calcula el grado de relajación comparando la respuesta obtenida con la unidad de respuesta establecida mediante la curva de contracción (100%). El fenómeno de relajación se inicia entonces a partir de la contracción máxima para cada montaje de anillos traqueales.

Se establece el promedio de relajación para cada dosis acumulada y se diseña con estos valores la curva de dosis-respuestas de los anillos traqueales al sulfato de magnesio.

SOLUCIONES Y FARMACOS

La solución Buffer Krebs modificada es el medio contenido en la cámara en la cual se sumerge la tráquea aislada de cobayo; contiene las siguientes sustancias en milimoles por litro: NaCl 118; KCl 4.7; CaCl₂ 2.5; MgSO₄ 1.2; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1.2 y glucosa (C₆H₁₂O₆) 10.

La acetilcolina es de una concentración creciente y acumulativa en mg/ml de 4, 8, 16, 32 y 64. La solución de SO₄Mg es de una concentración creciente y acumulativa de 10, 20, 40, 80 y 160 mg/ml.

RESULTADOS

En la primera etapa de este trabajo se determinaron los niveles de magnesio sérico en dos poblaciones, una con crisis asmática (grupo experimental) y otra de voluntarios sanos (grupo control). El valor promedio más o menos la desviación estándar para el grupo experimental fue de 1.52 ± 0.36 mEq/l y para el grupo control de 1.88 ± 0.49 mEq/l. De acuerdo con la prueba estadística de two-sample-T, se estableció una diferencia significativa entre los promedios de ambos grupos, ya que el valor de $P=0.011$ (Figura No. 1).

Con fines de evaluar la respuesta relajante del sulfato de magnesio en el músculo liso de la tráquea de cobayo, se procedió a establecer la respuesta máxima de contracción con acetilcolina, obteniéndose con una concentración acumulada mínima de 0.42 mg/ml.

En los 8 montajes experimentales se estableció la curva dosis-respuesta, con dosis crecientes y acumulativas de sulfato de magnesio a partir de la contracción máxima,

obteniéndose relajaciones progresivas hasta un promedio máximo de 275.5% (Tabla No. 1 y Fig. No. 2).

DISCUSION

A pesar de que no conocemos literatura alguna referente a los niveles séricos de magnesio y su relación con la crisis asmática, existen estudios que afirman sobre el

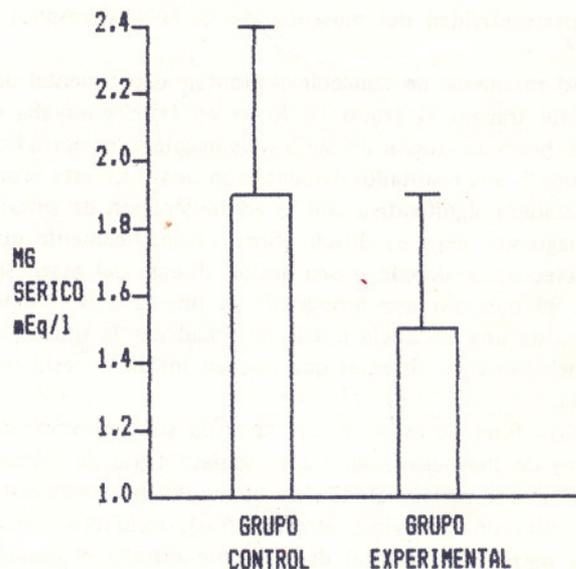


FIGURA No. 1. Valor promedio de la concentración sérica de magnesio en los grupos control (1.88 ± 0.49) y experimental (1.52 ± 0.36). $p=0.011$.

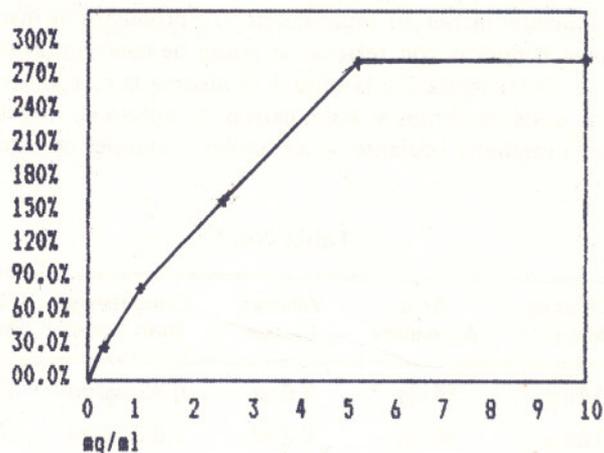


FIGURA No. 2. Representación gráfica del promedio de la respuesta relajante de tráqueas aisladas de cobayo (N=8), a dosis crecientes y acumulativas de sulfato de magnesio.

papel del magnesio como un bloqueador débil natural de la entrada del calcio al interior de la célula muscular lisa.^{5,6}

En la población control se encontró que los niveles séricos del magnesio estaban dentro del rango de valores normales establecidos en la literatura.

En el grupo experimental, aunque los pacientes estudiados hubiesen cursado con hipomagnesemia desde antes de la crisis, los niveles de magnesio sérico disminuidos influyen en la reactividad del músculo liso de las vías respiratorias, favoreciendo la entrada de Ca^{++} al interior de la célula.¹² De esta manera, un estado de hipomagnesemia favorecería la hiperreactividad del músculo liso de las vías respiratorias.¹²

Al momento de concebir el montaje experimental del presente trabajo el grupo de Rolla en Italia ensayaba el efecto broncodilatador del sulfato de magnesio en episodios de asma.⁹ Sus resultados evidenciaron una respuesta broncodilatadora significativa con la administración de sulfato de magnesio, pero es difícil afirmar científicamente que este efecto fue debido a una acción directa del magnesio sobre el músculo liso bronquial, ya que la acción sistemática de una sustancia puede desencadenar la activación de mediadores o sistemas que puedan influir en esta respuesta.

Con fines de asegurar que la respuesta a observar del sulfato de magnesio sobre la musculatura lisa de tráquea de cobayo estuviese aislada de cualquier influencia sistémica (hormonal, nerviosa, stress u otras), decidimos utilizar en la parte experimental del presente estudio el modelo de órgano aislado. Este modelo fue inicialmente implementado en nuestros laboratorios para determinar el efecto relajante del péptido natriurético atrial (PNA) sobre anillos de aorta de perros y conejos previamente contraídos¹⁰ y posteriormente usado para evaluar el efecto del $MgSO_4$ sobre el músculo liso de venas umbilicales.¹¹ En esta preparación se observó una respuesta relajante significativamente menor en aquellas venas de productos de madres preeclámpticas con relación al grupo de madres normales.

En la figura 2 y la tabla 1 se observa la relación entre las dosis crecientes y acumulativas de sulfato de magnesio y la respuesta relajante de los anillos traqueales de cobayo

previamente contraídos con acetilcolina. Dicha curva culminó en una meseta tras la saturación de todos los mecanismos que responden al efecto relajante del sulfato de magnesio.

La acetilcolina actúa como neurotransmisor a nivel de la placa neuromuscular del sistema nervioso periférico. Entre sus acciones se encuentra la constricción del músculo liso tráqueo-bronquial a través de la activación de los receptores muscarínicos del árbol respiratorio.¹³

El magnesio tiene un efecto depresor directo sobre el músculo, un exceso de magnesio disminuye la liberación de acetilcolina por parte del impulso nervioso, reduce la sensibilidad de la placa neuromuscular a la acetilcolina y disminuye la amplitud del potencial de acción en la placa neuromuscular. El más crítico de estos efectos es la inhibición de la liberación de acetilcolina. La administración del sulfato de magnesio potencializa el efecto de bloqueo neuromuscular de sustancias como d-tubocuramina y succinilcolina. Concentraciones bajas de magnesio en el espacio extracelular resulta en una liberación de acetilcolina y un aumento de la excitabilidad del músculo liso que puede llegar a producir tetania.¹³

En países desarrollados como Alemania, Ucrania y Estados Unidos se ha determinado que la población adulta consume en su libre ingesta de comida un 30% menos del magnesio que la dosis recomendada por el National Research Council de los Estados Unidos;^{14,15,16} por otro lado, se sabe que independientemente de la causa de hospitalización, se ha observado que un 11% de los pacientes presentan hipomagnesemia.¹⁷

Los datos expuestos con relación al consumo de magnesio y sus niveles en sangre nos invitan a reflexionar sobre el posible papel fisiopatológico que un estado de hipomagnesemia podría estar jugando tanto en el desencadenamiento de algunos trastornos como el asma o en el agravamiento de los mismos.

Con el advenimiento de numerosas instituciones dedicadas exclusivamente a los estudios clínicos y básicos del magnesio en los últimos 20 años, se ha podido vislumbrar el importante papel que juega este ión en el entendimiento general de las ciencias médicas.¹⁸

Convencidos de la importancia del ión magnesio en los estados normales y patológicos del organismo, creemos pertinente implementar con mayor frecuencia la medición del magnesio en sangre y la realización de otros estudios para obtener fuentes de datos que nos permitan establecer las relaciones de este ión con la evolución de las enfermedades.

Más aún, nos permitimos sugerir el uso terapéutico del magnesio con mayor frecuencia en aquellas condiciones patológicas en las cuales se ha observado que definitivamente ha tenido sus beneficios. Dentro de estas patologías cabe mencionar: la hipertensión arterial, arritmias cardíacas, enfermedad isquémica coronaria, prolapso de la válvula mitral, aterogénesis, preeclampsia, prevención del parto

Tabla No. 1

Dosis de Magnesio	Dosis Acumulada	Volumen Cámara	Concentración Dosis Acum.	% de Resp.
10mg	10mg	8.0ml	0.35mg/ml	29.7
20mg	30mg	8.2ml	1.06mg/ml	75.2
40mg	70mg	8.6ml	2.44mg/ml	157.3
80mg	150mg	9.4ml	5.10mg/ml	275.5
160mg	310mg	1.0ml	10.00mg/ml	275.5

premature, asma, apnea neonatal, isquemia hepática, como regulador de la función de neuromediadores y neuromoduladores en el Sistema Nervioso Central. Juega un papel importante además en la prevención de la formación de cálculos renales y sobre el control del ciclo celular y la oncogénesis.¹⁰

Aun cuando la mayoría de estas patologías tienen un esquema terapéutico definido con otras drogas específicas, la adición del magnesio ha probado tener un efecto potencializador en la rápida corrección del trastorno, independientemente de los niveles de Mg en sangre.¹² Consideramos en este sentido y pensando sobre todo en el bajo índice de reacciones adversas con el uso terapéutico del Mg, que se justifica dirigir estudios de farmacología clínica para entender mejor el potencial de este catión en la medicina aplicada.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Harrison's: Principios de Medicina Interna. 10ma. edición. 1985, McGraw Hill, Inc. USA.
- Cecil: Tratado de Medicina Interna. 16va. Ed. Vol.I, 1183-1184, 1985. Emalsa, S.A. México.
- Harrison's: Principles of Internal Medicine. 11th edition 1987. McGraw Hill Book Company USA.
- Spathing, L.: Drug Interaction with Magnesium in Pregnancy and Delivery. Mag Bull 1987.
- Rolla G., Bucca C., Arosca W. Bigiani M.: Magnesium Attenuates Methacholine-Induced Bronchoconstriction in Asthmatics. Magnesium, 6: 201-204, 1987.
- Rolla G., Bucca C., Burgani M., Arosca W., and Spanaci S.: Reduction of Histamine-Induced Bronchoconstriction by Magnesium in Asthmatics Subjects. Allergy, 142:186-188, 1987.
- Weiss G.B.: Calcium and Contractility in Vascular Smooth Muscle. In: Narahashi T., Bianchi C.p. Eds. Advances in General and Cellular Pharmacology, 11 New York, Plenum, 71-154, 1977.
- Altura B.M., Altura B.T.: Magnesium Ions and Contraction of Vascular Smooth Muscle: Relationship to Some Vascular Disease. Fed Proc, 40:2672-2679, 1981.
- Rolla G., Bucca E., Calie W., Arosca M., Bugiani L., Cesano A., Caropreso: Acute Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Airway Obstruction of Asthmatic Patients. Ann Allergy, 61: 388-391, 1988.
- Cruz, M., Tejada, R., Bencosme, S.A., Guzmán, I., Núñez, M., Bencosme, H.: Efecto Vasorrelajante del Extracto Crudo de Tejido Atrial Canino sobre la Aorta de Perros y Conejos Previamente Contraída. A-8, III Congreso Médico-Quirúrgico. HRUJMCB. 1986.
- Roig, A.; Tejada, D.; Halls, A.; Rodríguez, V.; Tejada, R.; Cruz, E.; Rosado, A.; Bencosme, S.: Respuesta Vasorrelajante de la Vena Umbilical In Vitro de Productos de Madres Preclámpticas al Sulfato de Magnesio. A-53, V Congreso Médico-Quirúrgico. HRUJMCB. 1988.
- Wester, P.O.: Magnesium. Am J Clin Nutr 45:1305-1312, 1987.
- Mudge Gilbert, H.: Agents Affecting Volume and Composition of Body Fluids. Goddman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed. MacMillan Publishing Company 7th ed. New York, USA. 1985.
- Brown J. et al: Nutritional and Epidemiological Factors Related to Heart Disease. World Rev Nutr Diet 12:1-42, 1970.
- Hamilton W.J., Minski M.J.: Abundance of the Chemical Elements in Man's Diet and Possible Relations with Environmental Factors. Sci. Total Environ. 1:375-394, 1972-73.
- Pao E.M., Mickle S.J.: Problem Nutrients in the United States. Food Technol. 9:379-383, 1987.
- Whang R.: Routine Serum Magnesium Determination a Continuous Unrecognized Need. Magnesium 6:1-4, 1987.
- Tejada R.T.: Importancia del Ión Magnesio en el Entendimiento Actual de las Ciencias Médicas. Contribución al desarrollo de la infraestructura científica y tecnológica para la implementación de investigaciones en Ciencias Médicas en el Centro de Biología Humana y Experimental. Pág. 90-159. Tesis de maestría de investigaciones en Ciencias Médicas, FCS, PUCMM. Santiago, 1989.