

Análisis Exhaustivo del Magnesio: Implicaciones Clínicas, Fisiológicas y Terapéuticas

Capítulo 1: Documento Informativo

Resumen Ejecutivo

Este documento sintetiza una revisión exhaustiva de la literatura científica y la orientación clínica sobre el magnesio (Mg), un catión divalente intracelular fundamental para la salud humana. El magnesio es un cofactor esencial en más de 300 reacciones enzimáticas, desempeñando un papel central en el metabolismo energético, la síntesis de ADN y ARN, y la estabilización de las membranas celulares. Su importancia es particularmente crítica en el sistema nervioso central (SNC), donde modula la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica y los procesos neuroprotectores.

La deficiencia de magnesio, o hipomagnesemia, es una condición clínica prevalente, especialmente en poblaciones hospitalizadas y con enfermedades crónicas. Se define por concentraciones séricas inferiores a 0.7 mmol/L y se clasifica como leve o grave, con síntomas que abarcan desde temblores musculares y apatía hasta arritmias cardíacas potencialmente mortales y convulsiones. Las causas son multifactoriales e incluyen el uso de medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones y los diuréticos, trastornos gastrointestinales que reducen la absorción y causas renales que aumentan la excreción. El manejo clínico se centra en identificar y tratar la causa subyacente y reponer los niveles de magnesio, preferiblemente por vía oral, con una cuidadosa monitorización, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

En el SNC, el magnesio actúa como un bloqueador fisiológico del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un canal iónico clave para la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. La deficiencia de magnesio se asocia con un déficit bioenergético cerebral y se ha implicado en la fisiopatología de diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas, incluyendo la migraña, la depresión, la ansiedad, la lesión cerebral traumática, las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) y los trastornos del desarrollo como el TDAH y el autismo. La investigación sugiere que la suplementación con magnesio puede ofrecer beneficios terapéuticos al modular la excitotoxicidad mediada por glutamato, reducir el estrés oxidativo y la neuroinflamación, y mejorar la función cognitiva y la plasticidad sináptica.

El transporte y la homeostasis del magnesio son procesos complejos regulados por una red de canales iónicos y transportadores, destacando los canales TRPM6 y TRPM7. Las mutaciones genéticas en estos transportadores son responsables de enfermedades hereditarias raras caracterizadas por una grave pérdida de magnesio. Dada la disminución del consumo de magnesio en las dietas occidentales modernas, la concienciación sobre su importancia y el diagnóstico adecuado de su deficiencia son cruciales para la prevención y el tratamiento de una amplia gama de condiciones patológicas.

1. El Magnesio: Fundamentos Fisiológicos y Bioquímicos

El magnesio (Mg) es el cuarto catión más abundante en el cuerpo humano y el segundo catión intracelular más abundante después del potasio. Su papel biológico es profundo y multifacético, actuando como un cofactor crucial en cientos de procesos enzimáticos que sustentan la vida celular.

1.1. Rol como Cofactor Enzimático



El magnesio es un cofactor indispensable para más de 325 enzimas, muchas de las cuales son fundamentales para el funcionamiento del sistema nervioso. Su función más destacada es en reacciones que involucran al trifosfato de adenosina (ATP). El ATP, la principal molécula de energía de la célula, existe predominantemente como un complejo Mg-ATP. El magnesio estabiliza la estructura del ATP y facilita la transferencia de sus grupos fosfato, un proceso esencial para:

- **Metabolismo Energético:** Participa en la glucólisis y la fosforilación oxidativa, procesos centrales para la producción de energía celular.
- **Síntesis de Ácidos Nucleicos:** Todas las enzimas que utilizan o sintetizan ATP, o que emplean otros nucleótidos para la síntesis de ADN y ARN, requieren magnesio para su acción catalítica.
- **Transferencia de Fosforilo:** Es necesario para cada transferencia de fosforilo en la célula, subrayando su papel central en la señalización celular y el metabolismo.

1.2. Estabilización de Membranas y Estructuras Moleculares

El magnesio interactúa estrechamente con los fosfolípidos de carga negativa en las membranas celulares. Esta interacción es crítica para:

- **Estabilización de la Membrana:** Contribuye a la integridad estructural y la fluidez de las membranas plasmáticas y de los orgánulos.
- **Función de Proteínas de Membrana:** Facilita la inserción de proteínas en la bicapa lipídica y modula la actividad de numerosos canales iónicos y transportadores.
- **Estabilización de Ácidos Nucleicos:** Los iones de magnesio son esenciales para la química básica de los ácidos nucleicos, estabilizando las estructuras del ADN y el ARN.

1.3. Distribución Corporal

La distribución del magnesio en el cuerpo humano subraya su enfoque intracelular:

- **Hueso:** Aproximadamente el 50% del magnesio total del cuerpo se almacena en el hueso.
- **Tejidos Blandos:** El resto se encuentra principalmente en el compartimento intracelular de los tejidos blandos.
- **Compartimento Extracelular:** Menos del 1% del magnesio total está presente en el espacio extracelular, y solo el 0.3% se encuentra en el plasma sanguíneo.

En el plasma, más de la mitad del magnesio está unido a proteínas, mientras que la fracción restante, el magnesio ionizado libre (Mg^{2+}), es la forma metabólicamente activa. La concentración de Mg^{2+} en plasma se mantiene dentro de un rango estrecho (0.53-0.67 mM) en individuos sanos.

2. Hipomagnesemia: Perspectiva Clínica y Manejo

La hipomagnesemia, o deficiencia de magnesio, es un desequilibrio electrolítico común pero a menudo subdiagnosticado, con una prevalencia del 10-20% en pacientes hospitalizados y hasta del 65% en pacientes en unidades de cuidados intensivos. La guía del *York and Scarborough Teaching Hospitals NHS Foundation Trust* proporciona un marco detallado para su evaluación y manejo en atención primaria.



2.1. Definición y Clasificación de la Severidad

La hipomagnesemia se diagnostica en función de la concentración sérica de magnesio, la presencia de síntomas y/o cambios en el electrocardiograma (ECG).

- **Rango Normal de Magnesio Sérico:** 0.7 – 1.0 mmol/L

La severidad se clasifica de la siguiente manera:

Severidad	Concentración Sérica de Magnesio
Leve	0.5 - 0.69 mmol/L
Grave	<0.5 mmol/L

La presencia de síntomas o cambios en el ECG indica una hipomagnesemia clínicamente significativa, independientemente de la concentración exacta, y sugiere un riesgo de arritmias graves.

2.2. Signos, Síntomas y Cambios en el ECG

La hipomagnesemia rara vez ocurre de forma aislada y a menudo se asocia con otros desequilibrios electrolíticos como hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia e hiponatremia. De hecho, si la hipopotasemia no responde al tratamiento de reemplazo, siempre se debe verificar la presencia de un nivel bajo de magnesio.

Sistema Afectado	Signos y Síntomas
Musculoesquelético	Espasmos musculares, temblor, tetania, calambres, convulsiones.
Sistema Nervioso Central	Apatía, depresión, alucinaciones, agitación, confusión, delirio, letargo, parestesias.
Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión, arritmias, aumento de la toxicidad por digoxina, extremidades frías, pulso irregular.
Bioquímico	Hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia.
Otros	Debilidad, síndrome premenstrual, calambres en piernas o pies.

Los **cambios en el ECG** son indicadores críticos de riesgo cardíaco e incluyen:

- Intervalo PR prolongado
- Complejo QRS ensanchado
- QTc prolongado
- Onda T aplanada
- Arritmias auriculares o ventriculares (especialmente si el paciente toma digoxina)
- Taquicardia ventricular polimórfica (torsades de pointes)

2.3. Causas de la Hipomagnesemia



El manejo exitoso depende de la correcta identificación de la causa subyacente. Los medicamentos son la causa más común.

Tipo de Causa	Ejemplos	Mecanismo Urinario
Medicamentos	Inhibidores de la Bomba de Protoness (IBP)* , Diuréticos (tiazidas o de asa)* , Aminoglucósidos, Amfotericina, Ciclosporina, Tacrolimus, Teofilina, Salbutamol, Citotóxicos (Cisplatino).	Magnesio urinario en 24h > 1 mmol/24h (Pérdida renal)
Causas Renales	Abuso de alcohol* , Diabetes mellitus no controlada, Expansión de volumen, Hipercalcemia, Disfunción tubular adquirida, Recuperación de necrosis tubular aguda, Diuresis post-obstructiva, Post-trasplante renal, Trastornos genéticos (Síndrome de Bartter/Gitelman).	Magnesio urinario en 24h > 1 mmol/24h (Pérdida renal)
Causas Gastrointestinales (GI)	Diarrea crónica* , Abuso de laxantes, Vómitos, Malabsorción (p. ej., Enfermedad Celíaca), Síndrome de realimentación, Fístula intestinal, Síndrome del intestino corto, Pancreatitis aguda.	Magnesio urinario en 24h < 1 mmol/24h (Pérdida GI)
Ingesta Reducida	Deficiencia dietética (rara).	Magnesio urinario en 24h < 1 mmol/24h

* *Causas comunes*

Diagnóstico Diferencial: Si la causa no es evidente a partir de la historia clínica y la evaluación del paciente, se debe solicitar una recolección de orina de 24 horas para medir el magnesio urinario. Un valor >1 mmol/24h indica una pérdida renal, mientras que un valor <1 mmol/24h apunta a una pérdida gastrointestinal o una ingesta deficiente.

2.4. Principios de Tratamiento

El tratamiento sigue un enfoque escalonado basado en la gravedad y la urgencia.

Paso 1: Identificar la Necesidad de Tratamiento Urgente

- Pacientes con **hipomagnesemia grave sintomática** (definida por el nivel sérico Y la presencia de síntomas significativos y/o cambios en el ECG) requieren **referencia urgente a atención secundaria (hospital)** para una posible administración de magnesio intravenoso.

Paso 2: Manejo en Atención Primaria (Hipomagnesemia Leve a Moderada)

1. **Corregir la Causa Subyacente:** Si es posible, se debe detener la medicación causante, apoyar el cese del consumo de alcohol, tratar la diarrea, etc.
2. **Suplementación Oral:** Es el método de tratamiento preferido.



- **Función Renal Normal:** Se prefiere el aspartato de magnesio (Magnaspartate). Un sobre contiene 10 mmol de Mg^{2+} . La dosis puede ser de uno a dos sobres diarios, dependiendo de la gravedad.
 - **Enfermedad Renal Crónica ($eGFR < 30$ mL/min/1.73 m²):** Existe un alto riesgo de hipermagnesemia. Los suplementos solo deben prescribirse si son esenciales y a la dosis más baja posible (reducir la dosis habitual al menos en un 50%).
3. **Monitorización:** Se debe monitorizar la concentración sérica de magnesio (y otros electrolitos relevantes) a intervalos apropiados para evaluar la respuesta y la necesidad de continuar la terapia. Es posible que se necesite repetir la medición dos semanas después de completar el tratamiento para asegurar que la hipomagnesemia no ha recurrido.
4. **Referencia a Especialista:** Si la terapia oral no se tolera (el efecto secundario más común es la diarrea, que puede exacerbar la hipomagnesemia), si los niveles de magnesio no responden al tratamiento, o si la hipomagnesemia recurre, se debe derivar al paciente a la especialidad correspondiente según la causa subyacente sospechada.

2.5. Toxicidad por Magnesio (Hipermagnesemia)

Si se sospecha toxicidad por magnesio relacionada con el tratamiento, este debe suspenderse. El riesgo es mayor en ancianos y pacientes con insuficiencia renal.

Síntomas y Signos de Toxicidad:

- **Generales:** Hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, estado mental deprimido, náuseas y vómitos.
- **Anomalías en el ECG:** Bradicardia, PR, QRS, QT prolongados, bloqueo cardíaco completo, asistolia.

3. Magnesio en el Sistema Nervioso Central (SNC)

El papel del magnesio en el SNC es extraordinariamente complejo y fundamental para la función cerebral normal. La investigación detallada en el libro *Magnesium in the Central Nervous System* revela sus mecanismos moleculares y su implicación en una amplia gama de patologías neurológicas.

3.1. Concentración y Homeostasis en el Cerebro

La concentración de magnesio libre citosólico ($[Mg^{2+}]$) en el cerebro humano es un parámetro estrictamente regulado.

- **Medición:** Se utiliza la espectroscopia por resonancia magnética de fósforo-31 (³¹P-MRS), que evalúa el $[Mg^{2+}]$ a partir del desplazamiento químico del β -ATP.
- **Valor Normal:** Un estudio en los lóbulos occipitales de 36 sujetos de control sanos encontró una concentración citosólica media de **0.182 mM**.
- **Comparación con el Músculo:** Este valor es aproximadamente la mitad del que se encuentra en el músculo esquelético humano. Esta diferencia se atribuye probablemente



a la menor concentración de ATP en el tejido cerebral (3 mM) en comparación con el músculo (8 mM), ya que el ATP es el principal sitio de unión del magnesio en el citosol.

- **Estabilidad:** No se encontraron diferencias significativas en la concentración de $[Mg^{2+}]$ cerebral en función de la edad o el sexo en el cohorte estudiado, lo que sugiere la existencia de mecanismos reguladores para mantenerla constante.

La homeostasis del magnesio en el SNC depende de un delicado equilibrio mantenido por barreras especializadas y sistemas de transporte. Las dos barreras principales son:

1. **La Barrera Hematoencefálica (BHE):** Formada por las células endoteliales de los capilares cerebrales, regula estrictamente el paso de sustancias desde la sangre al líquido extracelular (ECF) del cerebro.
2. **La Barrera Hemato-LCR (Líquido Cefalorraquídeo):** Formada por las células epiteliales de los plexos coroideos, regula la composición del LCR.

3.2. Transporte de Magnesio a Nivel Celular

El movimiento del magnesio a través de las membranas celulares está mediado por una diversa familia de proteínas transportadoras.

Familia / Mecanismo	Miembros Clave	Tipo	Ubicación Celular	Km Aparente	Enfermedades Asociadas
TRPM (Entrada)	TRPM6, TRPM7	Canal	Membrana celular	~0.7 mM	Hipomagnesemia con Hipocalcemia Secundaria (HSH) por mutaciones en TRPM6. Implicado en neurodegeneración (TRPM7).
Claudinas (Entrada)	Claudina-16 (Paracelina-1), Claudina-19	Canal (Paracelular)	Uniones estrechas (Nefrona)	-	Hipomagnesemia Familiar con Hipercalcemia y Nefrocalcinosis (FHHNC).
SLC41 (Salida)	SLC41A1	Transportador	Membrana celular	~0.7 mM	-
Mrs2 (Entrada)	Mrs2	Canal	Mitocondria	~1.5 mM	-
Na⁺/Mg²⁺ (Salida)	Desconocido	Antiporte	Membrana celular	15-20 mM	-

TRPM6 y TRPM7:

- Estos canales son únicos porque combinan una estructura de canal iónico con un dominio de quinasas en su extremo C-terminal, lo que les ha valido el nombre de "chanzimas".



- **TRPM7** se expresa de forma ubicua en todas las células de mamíferos y es crucial para el crecimiento y la supervivencia celular. Desempeña un papel ambivalente en las neuronas: en condiciones de isquemia, su activación favorece la entrada de Ca^{2+} , lo que resulta en un evento tóxico.
- **TRPM6** se localiza principalmente en el colon y el túbulo contorneado distal del riñón, donde desempeña un papel específico en la absorción intestinal y la reabsorción renal de magnesio, contribuyendo a la homeostasis de todo el cuerpo. Las mutaciones en el gen TRPM6 causan **HSH**, una rara enfermedad autosómica recesiva.

3.3. Papel en la Neurotransmisión y Plasticidad Sináptica

El magnesio es un modulador fundamental de la sinapsis glutamatérgica, el principal sistema excitatorio del SNC.

- **Bloqueo del Receptor NMDA:** En estado de reposo, el ion Mg^{2+} se aloja dentro del poro del canal del receptor NMDA, bloqueándolo de manera dependiente del voltaje. Esta acción impide el flujo de iones (principalmente Na^+ y Ca^{2+}) incluso cuando el glutamato está unido al receptor.
- **Activación del Receptor NMDA:** El bloqueo de magnesio se elimina solo cuando la membrana postsináptica se despolariza lo suficiente (por ejemplo, a través de la activación de receptores AMPA cercanos). Esta propiedad convierte al receptor NMDA en un "detector de coincidencias" de actividad presináptica (liberación de glutamato) y postsináptica (despolarización).
- **Plasticidad Sináptica:** La entrada de Ca^{2+} a través de los receptores NMDA activados desencadena cascadas de señalización intracelular (activación de quinasas y fosfatasa) que conducen a cambios duraderos en la fuerza sináptica, un proceso conocido como **potenciación a largo plazo (LTP)** o **depresión a largo plazo (LTD)**. Estos mecanismos son la base celular del aprendizaje y la memoria.

La elevación de los niveles de magnesio en el cerebro tiene efectos dependientes del tiempo:

- **A Corto Plazo:** Reduce la liberación presináptica de glutamato y aumenta el bloqueo postsináptico de los receptores NMDA, lo que disminuye la neurotransmisión y la plasticidad sináptica.
- **A Largo Plazo:** El cerebro se adapta regulando al alza la expresión de subunidades del receptor NMDA (específicamente NR2B), lo que aumenta la capacidad de las sinapsis para ser plásticas y mejora las funciones de aprendizaje y memoria.

4. Implicaciones del Magnesio en Patologías del SNC

La alteración de la homeostasis del magnesio está implicada en la fisiopatología de una amplia gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

4.1. Migraña y Cefaleas

- Se ha encontrado una **baja concentración de magnesio libre citosólico** en el cerebro (lóbulos occipitales) de pacientes con migraña (con y sin aura) y cefalea en racimos.



- Esta deficiencia se asocia con un **déficit bioenergético**, ya que el magnesio es esencial para la estabilidad de la membrana mitocondrial y el acoplamiento de la fosforilación oxidativa.
- El tratamiento con **sulfato de magnesio intravenoso** ha demostrado ser eficaz para proporcionar un alivio rápido de los ataques agudos de migraña, especialmente en pacientes con niveles bajos de magnesio ionizado sérico.

4.2. Lesión del SNC, Cognición y Memoria

- **Lesión Cerebral Traumática (TBI):** Después de una TBI, los niveles de magnesio cerebral disminuyen drásticamente. La terapia con magnesio ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos animales.
- **Función Cognitiva:** La suplementación con magnesio ha demostrado mejorar la recuperación cognitiva después de una lesión cerebral. Los efectos son dependientes de la dosis y de la tarea, mostrando mejoras significativas en la **memoria de referencia** (aprendizaje de información constante) y, en algunos casos, en la **memoria de trabajo** (manipulación temporal de información).
- **Deficiencia Dietética:** Una deficiencia de magnesio en la dieta durante dos semanas perjudicó el aprendizaje en tres tareas cognitivas diferentes en ratas, incluso después de que los animales volvieran a una dieta normal.

4.3. Enfermedades Neurodegenerativas

- **Contexto Geográfico:** Se ha observado una incidencia extraordinariamente alta de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), Parkinson y Alzheimer en focos geográficos del Pacífico occidental con niveles muy bajos de calcio y magnesio en el suelo y el agua potable.
- **Excitotoxicidad y Estrés Oxidativo:** La deficiencia de magnesio aumenta la vulnerabilidad a la excitotoxicidad mediada por el receptor NMDA y al estrés oxidativo, dos mecanismos centrales en la muerte neuronal que caracteriza a estas enfermedades.
- **Enfermedad de Alzheimer (AD):**
 - Se han reportado niveles disminuidos de magnesio en el suero y el tejido cerebral de pacientes con AD.
 - El magnesio modula el procesamiento de la Proteína Precursora de Amiloide (APP). Dosis altas de magnesio extracelular favorecen la vía no amiloidogénica (mediada por α -secretasa), aumentando la liberación de sAPP α , un fragmento con potentes efectos neuroprotectores y neurotróficos.
- **Enfermedad de Parkinson:** En un modelo de rata in vitro, el magnesio ejerció efectos tanto preventivos como de mejora contra la toxicidad del MPP⁺ en las neuronas dopaminérgicas.

4.4. Trastornos del Estado de Ánimo y Estrés

- Existe un **círculo vicioso** entre el estrés y la deficiencia de magnesio. El estrés agudo aumenta la excreción urinaria de magnesio, y la hipomagnesemia, a su vez, aumenta la



liberación de hormonas del estrés como las catecolaminas y el cortisol (a través de la activación del eje HPA).

- **Depresión:** La deficiencia dietética de magnesio se ha relacionado con un mayor riesgo de depresión mayor. El magnesio modula la actividad del eje HPA y actúa como un antagonista del receptor NMDA, mecanismos implicados en la acción de muchos antidepresivos.
- **Ansiedad:** La hipomagnesemia se asocia con síntomas de ansiedad, miedo y agitación. El magnesio regula los receptores del eje HPA a nivel del hipocampo y puede modular la actividad de la amígdala.

4.5. Trastornos del Neurodesarrollo (TDAH y Autismo)

- Se han encontrado niveles bajos de magnesio en los eritrocitos (Erc-Mg) en niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y Trastornos del Espectro Autista (TEA).
- La **suplementación con Magnesio-Vitamina B6** durante varias semanas ha demostrado reducir significativamente los síntomas clínicos en estos niños, como la hiperactividad, la impulsividad y el déficit de atención, al tiempo que restaura los niveles de Erc-Mg.
- La vitamina B6 parece mejorar la entrada de magnesio a las células, y la combinación es más efectiva que cualquiera de los dos por separado.

4.6. Dolor y Audición

- **Dolor:** El magnesio tiene efectos antinociceptivos al bloquear los receptores NMDA en la médula espinal, previniendo la "sensibilización central" que subyace al dolor crónico y neuropático. Se ha utilizado como adyuvante analgésico en el dolor perioperatorio, reduciendo la necesidad de opioides.
- **Pérdida de Audición:** La deficiencia de magnesio aumenta la susceptibilidad a la pérdida de audición inducida por ruido (NIHL) al agravar la isquemia coclear (vasoconstricción) y el estrés oxidativo. La suplementación profiláctica con magnesio ha demostrado reducir significativamente la incidencia y la gravedad de la NIHL en sujetos humanos expuestos a ruido intenso.

Capítulo 2: Guía de Estudio

Cuestionario de Repaso

Responda a las siguientes preguntas en 2-3 frases cada una, basándose en la información proporcionada en los documentos de origen.

1. ¿Cuál es el mecanismo principal por el que el magnesio influye en la plasticidad sináptica en el cerebro?
2. Describa la clasificación de la hipomagnesemia según las directrices del NHS, incluyendo los rangos de concentración sérica.



3. Nombre tres clases de medicamentos que son causas comunes de hipomagnesemia.
 4. ¿Qué son las "chanzimas" TRPM6 y TRPM7 y cuál es su función principal en relación con el magnesio?
 5. ¿Por qué la hipopotasemia que no responde al tratamiento debería hacer sospechar de una deficiencia de magnesio?
 6. Explique el "círculo vicioso" entre el estrés y la deficiencia de magnesio.
 7. ¿Cuál es la diferencia en los efectos de la elevación a corto plazo frente a la elevación a largo plazo del magnesio cerebral en la función sináptica?
 8. Resuma la conexión entre los niveles bajos de magnesio y la fisiopatología de la migraña.
 9. ¿Qué papel juega el magnesio en el procesamiento de la Proteína Precursora de Amiloide (APP) en la enfermedad de Alzheimer?
 10. ¿Cuáles son los dos síntomas principales de la toxicidad por magnesio (hipermagnesemia) relacionados con el sistema cardiovascular?
-

Clave de Respuestas del Cuestionario

1. El magnesio actúa como un bloqueador dependiente del voltaje del canal del receptor NMDA. Al alojarse en el poro del canal en estado de reposo, previene la entrada de calcio hasta que la neurona se despolariza, regulando así la activación necesaria para la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD), que son la base de la plasticidad sináptica.
2. La hipomagnesemia se clasifica en **leve**, con una concentración sérica de 0.5 a 0.69 mmol/L, y **grave**, con una concentración inferior a 0.5 mmol/L. Un nivel normal de magnesio sérico se considera entre 0.7 y 1.0 mmol/L.
3. Tres clases de medicamentos que son causas comunes de hipomagnesemia son los **inhibidores de la bomba de protones (IBP)**, los **diuréticos** (tanto tiazídicos como de asa) y los **antibióticos aminoglucósidos**.
4. TRPM6 y TRPM7 son canales iónicos únicos que también contienen un dominio de quinasa, de ahí el término "chanzimas". Son permeables al magnesio y desempeñan un papel crucial en la homeostasis del magnesio; TRPM7 es ubicuo y vital para la supervivencia celular, mientras que TRPM6 es clave para la absorción intestinal y la reabsorción renal del magnesio.
5. La hipopotasemia resistente al tratamiento debe hacer sospechar de una deficiencia de magnesio porque el magnesio es necesario para la función normal de los canales de potasio en el riñón que evitan su excreción excesiva. Sin suficiente magnesio, el riñón sigue perdiendo potasio, haciendo ineficaz el tratamiento de reposición hasta que no se corrija también la hipomagnesemia.
6. El estrés provoca una mayor excreción urinaria de magnesio, lo que lleva a su deficiencia. A su vez, la deficiencia de magnesio aumenta la reactividad al estrés, incrementando la



liberación de hormonas como las catecolaminas y el cortisol. Esto crea un ciclo en el que cada condición exacerba la otra.

7. A corto plazo, la elevación del magnesio cerebral suprime la transmisión sináptica al reducir la liberación de glutamato y aumentar el bloqueo de los receptores NMDA. A largo plazo, el cerebro se adapta aumentando la densidad de los receptores NMDA (especialmente los que contienen la subunidad NR2B), lo que mejora la plasticidad sináptica y las funciones de aprendizaje y memoria.
8. En pacientes con migraña, se han detectado niveles bajos de magnesio libre citosólico en el cerebro. Se postula que esta deficiencia contribuye a un déficit bioenergético mitocondrial, ya que el magnesio es esencial para la estabilidad de la membrana mitocondrial y la fosforilación oxidativa, procesos que se cree que están alterados en la migraña.
9. El magnesio favorece la vía no amiloidogénica del procesamiento de la APP. Niveles elevados de magnesio promueven la actividad de la α -secretasa, lo que aumenta la producción del fragmento neuroprotector sAPP α y reduce la producción del péptido neurotóxico amiloide- β (A β).
10. Dos síntomas cardiovasculares principales de la toxicidad por magnesio son la **hipotensión** y la **bradicardia**. En el ECG, esto puede manifestarse como una prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, y en casos graves, bloqueo cardíaco completo o asistolia.

Preguntas de Ensayo

1. Analice en profundidad el papel dual del canal TRPM7 en la supervivencia y la muerte neuronal. ¿Cómo se relaciona su función como "chanzima" y su permeabilidad a diferentes cationes con su implicación en la lesión cerebral isquémica?
2. Discuta la evidencia que apoya la suplementación con magnesio como estrategia terapéutica para los trastornos del neurodesarrollo, como el TDAH y el autismo. Incluya los hallazgos biológicos, los resultados clínicos y las limitaciones de la investigación actual.
3. Elabore un argumento sobre la importancia del magnesio en la prevención de enfermedades neurodegenerativas crónicas. Sintetice la información de estudios epidemiológicos, modelos animales y mecanismos moleculares relacionados con la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación.
4. Compare y contraste las causas, los mecanismos fisiopatológicos y las manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia debida a una pérdida renal frente a una pérdida gastrointestinal. ¿Cómo guiaría esta distinción el enfoque diagnóstico y terapéutico en un entorno de atención primaria?
5. Explique detalladamente la interacción molecular entre el magnesio, el glutamato y los receptores NMDA y AMPA durante la inducción de la Potenciación a Largo Plazo (LTP). ¿Por qué se considera al receptor NMDA un "detector de coincidencias" y qué papel juega el magnesio en esta función?



Glosario de Términos Clave

Término	Definición
31P-MRS (Espectroscopia por Resonancia Magnética de Fósforo-31)	Una técnica de imagen no invasiva utilizada para medir las concentraciones de metabolitos que contienen fósforo, como el ATP, en tejidos vivos. Se utiliza para evaluar la concentración de magnesio libre citosólico ($[Mg^{2+}]$) a partir del desplazamiento químico del β -ATP.
ADHD (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad)	Un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Estudios en la fuente sugieren una asociación con niveles bajos de magnesio en los eritrocitos.
Apoptosis	Un proceso de muerte celular programada, genéticamente controlado, que es crucial para el desarrollo normal y la homeostasis de los tejidos. Se implica como el principal mecanismo de muerte celular en diversas enfermedades neurodegenerativas y tras una lesión cerebral.
ASD (Trastornos del Espectro Autista)	Un conjunto de trastornos del neurodesarrollo caracterizados por deficiencias en la interacción social y la comunicación, así como por patrones de comportamiento restringidos y repetitivos. Se ha asociado con una deficiencia de magnesio.
ATP (Trifosfato de Adenosina)	La principal molécula portadora de energía en todas las células vivas. En las células, existe principalmente como un complejo Mg-ATP, y el magnesio es esencial para todas las reacciones enzimáticas que utilizan o sintetizan ATP.
Barrera Hematoencefálica (BHE)	Una barrera altamente selectiva formada por las células endoteliales de los capilares cerebrales, que regula el paso de sustancias entre la sangre y el cerebro, manteniendo la homeostasis neuronal.
Canales TRPM (Transient Receptor Potential Melastatin)	Una subfamilia de canales iónicos permeables a cationes. Los miembros TRPM6 y TRPM7 son particularmente importantes para el transporte de magnesio y son únicos por poseer un dominio de quinasa, lo que los convierte en "chanzimas".
Chanzima	Un término que describe a proteínas, como TRPM6 y TRPM7, que combinan la función de un canal iónico ("channel") con la de una enzima ("enzyme"), específicamente una quinasa.
Claudinas	Una familia de proteínas que son componentes esenciales de las uniones estrechas, controlando el flujo de moléculas a través del espacio paracelular entre las células. La Claudina-16 (Paracelina-



	1) es crucial para la reabsorción paracelular de magnesio en el riñón.
Excitotoxicidad	Un proceso patológico por el cual las neuronas son dañadas y mueren debido a la sobreactivación de receptores de aminoácidos excitatorios como el receptor NMDA, lo que conduce a una entrada excesiva de calcio. La deficiencia de magnesio aumenta la vulnerabilidad a la excitotoxicidad.
FHHNC (Hipomagnesemia Familiar con Hipercalcemia y Nefrocalcinosis)	Una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en el gen que codifica la claudina-16, lo que lleva a una pérdida masiva de magnesio y calcio por vía renal, y a una insuficiencia renal progresiva.
Hipomagnesemia	Una condición clínica definida por una concentración sérica de magnesio por debajo del rango normal (<0.7 mmol/L), que puede causar una variedad de síntomas neuromusculares, cardíacos y del SNC.
HSH (Hipomagnesemia con Hipocalcemia Secundaria)	Una rara enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones de pérdida de función en el gen TRPM6. Se caracteriza por una grave pérdida de magnesio y calcio.
LTD (Depresión a Largo Plazo)	Una forma de plasticidad sináptica que resulta en una disminución duradera de la fuerza de la transmisión sináptica. Junto con la LTP, es un mecanismo fundamental para el aprendizaje y la memoria.
LTP (Potenciación a Largo Plazo)	Una forma de plasticidad sináptica que implica un aumento duradero en la fuerza de la transmisión sináptica tras una estimulación de alta frecuencia. Es un mecanismo celular clave que subyace al aprendizaje y la memoria, y es dependiente del receptor NMDA.
Receptor NMDA (N-metil-D-aspartato)	Un tipo de receptor de glutamato ionotrópico que es permeable al Ca^{2+} y está implicado en la plasticidad sináptica. Su activación requiere la unión de glutamato y la despolarización de la membrana para aliviar el bloqueo fisiológico por parte del magnesio.
Torsades de pointes	Un tipo específico de taquicardia ventricular polimórfica que se manifiesta en el ECG con una característica forma helicoidal. Es una arritmia potencialmente mortal que puede ser una complicación de una hipomagnesemia grave.

Fin del Capítulo 2



Capítulo 3: Preguntas Frecuentes (FAQs)

1. ¿Por qué el magnesio es tan crucial para la función cerebral? El magnesio es fundamental para el cerebro porque regula la excitabilidad neuronal. Actúa como un guardián del receptor NMDA, un interruptor molecular clave para el aprendizaje y la memoria. Al bloquear este receptor en reposo, el magnesio previene la sobreestimulación neuronal (excitotoxicidad), mientras que su liberación durante la actividad neuronal permite la plasticidad sináptica. Además, es esencial para la producción de energía (ATP) en las neuronas y tiene propiedades neuroprotectoras al reducir el estrés oxidativo y la inflamación.

2. ¿Cuáles son los síntomas más comunes de una deficiencia de magnesio (hipomagnesemia)? Los síntomas comunes de la hipomagnesemia son variados. A nivel musculoesquelético, pueden incluir espasmos, calambres, temblores y debilidad. En el sistema nervioso central, puede causar apatía, confusión, agitación o depresión. Cardiovascularmente, puede provocar taquicardia (ritmo cardíaco rápido) y arritmias. Es importante destacar que a menudo coexiste con otros desequilibrios electrolíticos como niveles bajos de potasio y calcio.

3. ¿Puede mi medicación causar una deficiencia de magnesio? Sí, ciertos medicamentos son una causa muy común de hipomagnesemia. Los más frecuentemente implicados son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol, que se usan para el reflujo ácido, y los diuréticos (tanto tiazídicos como de asa), utilizados para la hipertensión o la insuficiencia cardíaca. Otros medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos y ciertos fármacos de quimioterapia también pueden provocar una pérdida de magnesio.

4. ¿Cómo se trata la deficiencia de magnesio? El tratamiento depende de la gravedad. En casos leves o moderados sin síntomas graves, el enfoque es corregir la causa subyacente (p. ej., cambiar un medicamento) y administrar suplementos de magnesio por vía oral. En casos de hipomagnesemia grave con síntomas neurológicos o cardíacos, se requiere una hospitalización urgente para la administración de magnesio intravenoso. El tratamiento siempre debe ser supervisado por un profesional de la salud, especialmente en personas con problemas renales.

5. ¿Es peligroso tomar demasiados suplementos de magnesio? Sí, tomar demasiado magnesio puede llevar a una toxicidad conocida como hipermagnesemia. Aunque es raro en personas con función renal normal (ya que los riñones excretan el exceso), el riesgo es significativo en ancianos y en pacientes con enfermedad renal crónica. Los síntomas de toxicidad incluyen hipotensión (presión arterial baja), bradicardia (ritmo cardíaco lento), depresión respiratoria, náuseas y estado mental deprimido.

6. ¿Existe una relación entre el magnesio y la migraña? Sí, la investigación ha demostrado que los pacientes con migraña y cefaleas en racimos a menudo tienen niveles más bajos de magnesio libre en el cerebro. Se cree que esta deficiencia contribuye a un déficit de energía en las mitocondrias neuronales y a una mayor excitabilidad cerebral, dos factores implicados en la aparición de las migrañas. La administración intravenosa de magnesio ha demostrado ser un tratamiento eficaz para los ataques agudos de migraña.

7. ¿Cómo afecta el magnesio al estrés y la ansiedad? El magnesio y el estrés están interconectados en un ciclo vicioso. El estrés crónico aumenta la pérdida de magnesio a través de la orina, y la deficiencia de magnesio, a su vez, hace que el cuerpo sea más vulnerable al estrés al aumentar la liberación de hormonas como el cortisol y la adrenalina. La suplementación con



magnesio puede ayudar a romper este ciclo al regular el eje del estrés (eje HPA) y calmar el sistema nervioso, reduciendo así los síntomas de ansiedad, agitación e irritabilidad.

8. ¿Por qué se recomienda a veces magnesio con vitamina B6 para niños con TDAH o autismo?

Estudios clínicos han observado que muchos niños con TDAH o trastornos del espectro autista tienen niveles bajos de magnesio dentro de sus células (eritrocitos). La suplementación combinada de magnesio y vitamina B6 ha demostrado mejorar significativamente síntomas como la hiperactividad, la impulsividad y la falta de atención. Se cree que la vitamina B6 facilita la entrada y la retención de magnesio en las células, haciendo que la terapia combinada sea más eficaz.

9. ¿Puede el magnesio ayudar a prevenir enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson?

Aunque la evidencia no es concluyente para la prevención directa, existe una fuerte asociación. La deficiencia crónica de magnesio promueve mecanismos patológicos clave en estas enfermedades, como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. En el caso del Alzheimer, el magnesio favorece la vía de procesamiento no tóxica de la proteína precursora de amiloide. Estudios epidemiológicos también han vinculado dietas y aguas pobres en magnesio con una mayor incidencia de estas enfermedades en ciertas poblaciones.

10. ¿Cómo sé si necesito un suplemento de magnesio? El diagnóstico de una deficiencia de magnesio debe ser realizado por un profesional de la salud. Aunque un análisis de sangre (magnesio sérico) es el primer paso, puede no reflejar el estado real del magnesio en el cuerpo, ya que la mayor parte se encuentra dentro de las células y los huesos. Si experimenta síntomas persistentes como calambres musculares, temblores, fatiga o arritmias, o si toma medicamentos que se sabe que agotan el magnesio, es importante consultar a un médico para una evaluación adecuada.

Capítulo 4: Cronología de la Investigación Citada

Esta cronología resume las publicaciones de investigación clave citadas en los documentos de origen, ordenadas por año, para ilustrar la evolución del conocimiento sobre el magnesio.

Año	Autores/Evento	Contribución Clave
1969	Olney, John	Propone por primera vez el concepto de "excitotoxicidad" como un efecto tóxico de la sobreactivación de receptores por aminoácidos excitatorios.
1982	Ising et al.	Demuestran en cobayas que la pérdida de audición inducida por ruido aumenta con la disminución del contenido de Mg ²⁺ en el agua potable.
1984	Mayer et al.	Describen el bloqueo dependiente del voltaje del receptor NMDA por parte de los iones de magnesio extracelulares.
1989	Ramadan et al.	Utilizan ³¹ P-MRS para encontrar una baja concentración de magnesio libre citosólico en los cerebros de pacientes con migraña durante los ataques.



1992	Weglicki and Phillips	Reportan que la deficiencia de Mg^{2+} eleva la concentración plasmática de Sustancia P, asociada con la inflamación neurogénica.
1994	Attias et al.	Realizan un estudio en humanos que demuestra que la suplementación profiláctica con magnesio reduce significativamente la incidencia y gravedad de la pérdida de audición inducida por ruido en reclutas militares.
1996	Mauskop et al.	Informan que el sulfato de magnesio intravenoso proporciona un alivio rápido en pacientes con migraña que tienen bajos niveles de magnesio ionizado sérico.
1999	Simon et al.	Identifican la paracelina-1 (claudina-16) como la primera proteína de transporte de magnesio en mamíferos, cuya mutación causa FHHNC.
1999	Vassar et al., Hussain et al.	Identifican la enzima BACE (β -secretasa) como la proteasa que inicia la producción del péptido amiloide- β en la enfermedad de Alzheimer.
2001	Nadler et al., Runnels et al.	Identifican y caracterizan el canal TRPM7 como un transportador clave de Mg^{2+} en las células y una "chanzima" con un dominio de quinasa.
2001	Lodi et al.	Confirman que el magnesio libre citosólico está reducido en los lóbulos occipitales de pacientes con varios tipos de migraña y cefalea en racimos.
2002	Schlingmann et al.	Identifican el gen TRPM6 y sus mutaciones como la causa de la Hipomagnesemia con Hipocalcemia Secundaria (HSH).
2003	Aarts et al.	Demuestran que el canal TRPM7 es un mediador esencial de la muerte neuronal anóxica, favoreciendo un flujo tóxico de Ca^{2+} tras la isquemia.
2004	Chubanov et al., Voets et al.	Proporcionan evidencia de que TRPM6 y TRPM7 pueden formar canales heterotetraméricos, creando tres tipos distintos de canales con propiedades diferentes.
2005	Goytain and Quamme	Identifican y caracterizan MagT1, una proteína transportadora de magnesio regulada al alza por bajas concentraciones de Mg^{2+} extracelular.
2006	Mousain-Bosc et al.	Publican un estudio que muestra que la suplementación con Mg-B6 en niños con TDAH reduce la hiperactividad y mejora el comportamiento escolar y la atención.
2007	Dai et al.	Asocian un polimorfismo genético en el canal TRPM7 con un mayor riesgo de neoplasia colorrectal, vinculando la homeostasis del magnesio con el cáncer.



2008	Hashimoto et al.	Demuestran en un modelo in vitro de Parkinson que el magnesio tiene efectos preventivos y de mejora contra la toxicidad neuronal.
2010	Slutsky et al.	Informan que la elevación del magnesio cerebral en ratas mejora la plasticidad sináptica (LTP), el aprendizaje y las funciones de memoria.
2024	Jones, C., & Jones, A.	Publican la guía del NHS para la evaluación y el manejo de la hipomagnesemia en atención primaria, estableciendo pautas clínicas claras.

Capítulo 5: Lista de Fuentes

A continuación, se presenta una lista compilada de las fuentes citadas en los documentos de origen, formateada según un estilo científico estándar.

Publicaciones y Documentos

1. Aarts, M., & Tymianski, M. (2005). TRPM7 and ischemic CNS injury. *Current Neurovascular Research*, 2(2), 89-98.
2. Aarts, M., et al. (2003). A key role for TRPM7 channels in anoxic neuronal death. *Cell*, 115(7), 863-877.
3. Abaamrane, L., et al. (2009). Effectiveness of long-term magnesium administration in the management of hearing loss caused by gunshot noise. *Auris Nasus Larynx*, 36(4), 387-393.
4. Abbott, N. J., Patabendige, A. A., Dolman, D. E., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13-25.
5. Akashi, Y. J., et al. (2008). The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *Quarterly Journal of Medicine*, 101(7), 565-573.
6. Altura, B. M., & Altura, B. T. (1991). Measurement of ionized magnesium in whole blood, plasma and serum. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum*, 207, 107-111.
7. Andrási, E., et al. (2000). Brain aluminum, magnesium and phosphorus contents of control and Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2(3), 189-195.
8. Apan, A., et al. (2004). Postoperative adjunctive intravenous magnesium infusion increases the time to first analgesic need after spinal anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 99(3), 726-729.
9. Arcioni, R., et al. (2007). Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(4), 482-489.



10. Attias, J., et al. (1994). Oral magnesium intake reduces permanent hearing loss induced by noise exposure. *The American Journal of Otolaryngology*, 15(1), 26-32.
11. Babu, A. N., et al. (1999). Low concentrations of ethanol deplete type-2 astrocyte of intracellular free magnesium. *Brain Research Bulletin*, 50(1), 59-62.
12. Barbiroli, B., et al. (1999). Low brain free magnesium in mitochondrial cytopathies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19(5), 504-511.
13. Bardgett, M. E., et al. (2005). Magnesium deficiency impairs fear conditioning in mice. *Brain Research*, 1057(1-2), 143-149.
14. Becerra-Tomás, N., et al. (2019). Legume consumption and cardiometabolic health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(21), 3460-3470.
15. Bielefeld, D., et al. (2020). The effects of legume consumption on markers of glycaemic control in individuals with and without diabetes mellitus: a systematic literature review of randomised controlled trials. *Nutrients*, 12(7), 2137.
16. Bigal, M. E., et al. (2002). Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 22(5), 345-353.
17. Bujalska-Zadrozny, M., et al. (2009). The effect of magnesium on the development of tolerance to the analgesic action of opioids in a mouse model of vincristine-induced neuropathic pain. *Pharmacological Reports*, 61(6), 1047-1055.
18. Calado, A., et al. (2018). The effect of flaxseed in breast cancer: a literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64(2), 191-195.
19. Chui, D., et al. (1999). Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation. *Nature Medicine*, 5(5), 560-564.
20. Corbo, J., et al. (2001). Intravenous magnesium sulfate is not an effective adjunctive treatment for acute migraine. *Annals of Emergency Medicine*, 38(3), 296-302.
21. Dai, Q., et al. (2007). The relation of magnesium and calcium intakes and a genetic polymorphism in the magnesium transporter to colorectal neoplasia risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3), 743-751.
22. DeMartino, P., et al. (2020). Resistant starch: impact on the gut microbiome and health. *Current Opinion in Biotechnology*, 61, 66-71.
23. Demirkaya, S., et al. (2001). Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*, 41(2), 171-177.
24. Durlach, J. (1990). Magnesium and Alzheimer's disease. *Magnesium Research*, 3(3), 217-218.
25. Eby, G. A., & Eby, K. L. (2006). Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Medical Hypotheses*, 67(2), 362-370.



26. Falcomer, A. L., et al. (2019). Health benefits of green banana consumption: a systematic review. *Nutrients*, 11(6), 1222.
27. Fazeli, M. S., et al. (1994). Changes in the synaptic localization of the Alzheimer's beta-amyloid precursor protein in response to synaptic activity. *Brain Research*, 666(1), 32-38.
28. Gamelin, L., et al. (2004). Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 10(12 Pt 1), 4055-4061.
29. Glick, J. L. (1990). Dementias: the role of magnesium deficiency and an hypothesis concerning the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 31(3), 211-225.
30. Gonçalves, C., et al. (2020). Sodium and potassium intake and cardiovascular disease in older people: a systematic review. *Nutrients*, 12(11), 3418.
31. Gordin, A., et al. (2002). Magnesium: a new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*, 23(4), 447-451.
32. Graziany Machado de Souza, R., et al. (2017). Nuts and human health outcomes: a systematic review. *Nutrients*, 9(12), 1311.
33. Hoane, M. R. (2007). Assessment of cognitive function following magnesium therapy in the traumatically injured brain. *Magnesium Research*, 20(4), 229-236.
34. Hu, X. F., et al. (2020). Seafood consumption and its contribution to nutrients intake among Canadians in 2004 and 2015. *Nutrients*, 13(1), 60.
35. Iotti, S., & Malucelli, E. (2008). In vivo assessment of Mg^{2+} in human brain and skeletal muscle by ^{31}P -MRS. *Magnesium Research*, 21(3), 157-162.
36. Jayedi, A., et al. (2020). Fish consumption and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Advances in Nutrition*, 11(5), 1123-1133.
37. Jenkins, D. J., et al. (2018). Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet: a reanalysis of a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 61(8), 1734-1747.
38. Jones, C., & Jones, A. (2024). *HYPOMAGNEAEMIA Guidance for the assessment and management in primary care*. York and Scarborough Teaching Hospitals NHS Foundation Trust.
39. Jyoti Bhuyan, D., et al. (2019). The odyssey of bioactive compounds in avocado (*Persea americana*) and their health benefits. *Antioxidants*, 8(10), 430.
40. Kolisek, M., et al. (2008). Human SLC41A1 is a novel mammalian Mg^{2+} efflux system. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(24), 16491-16498.
41. Landfield, P. W., & Morgan, G. A. (1984). Chronically elevating plasma Mg^{2+} improves hippocampal frequency potentiation and reversal learning in aged and young rats. *Brain Research*, 322(1), 167-171.



42. Li, N., et al. (2021). Green leafy vegetable and lutein intake and multiple health outcomes. *Food Chemistry*, 360, 130145.
43. Lodi, R., et al. (2001). Deficient energy metabolism is common to different types of migraine. *Annals of Neurology*, 49(5), 583-591.
44. Magrone, T., et al. (2017). Cocoa and dark chocolate polyphenols: from biology to clinical applications. *Frontiers in Immunology*, 8, 677.
45. Mariotti, F., & Gardner, C. D. (2019). Dietary protein and amino acids in vegetarian diets—a review. *Nutrients*, 11(11), 2661.
46. Marshall, S., et al. (2020). The effect of replacing refined grains with whole grains on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with grade clinical recommendation. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 50(2), 162-171.
47. Mauskop, A., et al. (1996). Intravenous magnesium sulfate relieves cluster headaches in patients with low serum ionized magnesium levels. *Headache*, 36(3), 155-160.
48. McRae, M. P. (2017). Health benefits of dietary whole grains: an umbrella review of meta-analyses. *Journal of Chiropractic Medicine*, 16(1), 13-18.
49. Melo, D., et al. (2019). Chia seeds: an ancient grain trending in modern human diets. *Food & Function*, 10(6), 3068-3089.
50. Mousain-Bosc, M., et al. (2006). Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnesium Research*, 19(1), 46-52.
51. Nadler, M. J., et al. (2001). LTRPC7 is a Mg.ATP-inhibited channel required for cell viability. *Nature*, 411(6837), 590-595.
52. Nageris, B. I., et al. (2004). Magnesium treatment for sudden sensorineural hearing loss. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 113(8), 672-675.
53. Nye, C., & Brice, A. (2005). Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD003497.
54. Oracz, J., et al. (2020). Antioxidants in cocoa. *Foods*, 9(12), 1849.
55. Oyanagi, K., et al. (2006). The parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam: a long-term epidemiologic and neuropathological follow-up study. *Acta Neuropathologica*, 111(4), 315-325.
56. Peiretti, P. G., & Gai, F. (2017). Antioxidative activities and phenolic compounds of pumpkin (*Cucurbita pepo*) seeds and amaranth (*Amaranthus caudatus*) grain extracts. *Journal of Food Science and Technology*, 54(1), 225-230.
57. Ramadan, N. M., et al. (1989). Low brain magnesium in migraine. *Headache*, 29(7), 416-419.



58. Ryu, J. H., et al. (2009). A comparison of the effects of remifentanyl and magnesium on postoperative pain and stress responses in patients undergoing middle ear surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 109(5), 1481-1486.
59. Schlingmann, K. P., et al. (2002). Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nature Genetics*, 31(2), 166-170.
60. Schmitz, C., et al. (2003). Regulation of vertebrate cellular Mg^{2+} homeostasis by TRPM7. *Cell*, 114(2), 191-200.
61. Sendowski, I., et al. (2006). A-7 day post-trauma magnesium treatment reduces auditory threshold shifts in noise-exposed rats. *Neuroscience Letters*, 397(1-2), 113-118.
62. Slutsky, I., et al. (2010). Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*, 65(2), 165-177.
63. Sun, H. S., et al. (2009). Suppression of hippocampal TRPM7 protein prevents delayed neuronal death in brain ischemia. *Nature Neuroscience*, 12(10), 1300-1307.
64. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. (2024). FoodData Central. fdc.nal.usda.gov.
65. Vink, R., & Nechifor, M. (Eds.). (2011). *Magnesium in the Central Nervous System*. University of Adelaide Press.
66. Vural, H., et al. (2010). The effects of magnesium on the levels of metal ions in an experimental model of Alzheimer's disease. *Biological Trace Element Research*, 135(1-3), 295-301.
67. Wang, F., et al. (2003). Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 43(6), 601-610.
68. Weng, K., et al. (2017). Soy food intake and risk of gastric cancer. *Medicine*, 96(35), e7802.
69. Wolf, F. I., et al. (2009). Magnesium and the regulation of cell proliferation. *Magnesium Research*, 22(3), 123S-128S.
70. Woolf, C. J., & Thompson, S. W. (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 44(3), 293-299.
71. Yamagata, K. (2019). Soy isoflavones inhibit endothelial cell dysfunction and prevent cardiovascular disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 67, 1-13.

Este documento podría contener información inexacta; le rogamos verificar su contenido. Para más información, visite la web PowerBroadcasts.com

