



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DEFICIENCIA DE MAGNESIO Y ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS  
(COVID-19)**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

**PRESENTA**

**YALITH LYZET ARANCIBIA HERNÁNDEZ**



**Ciudad Universitaria, CDMX 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: GAVILANES RUIZ MARINA

**VOCAL:** Profesor: PEDRAZA CHAVERRI JOSE

**SECRETARIO:** Profesor: GONZALEZ HERNANDEZ ILIANA ELVIRA

**1er. SUPLENTE:** Profesor: MUÑOZ CLARES ROSARIO ADELAIDA

**2° SUPLENTE:** Profesor: MORAN RAMOS SOFIA

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**VÍA REMOTA**

### **ASESOR DEL TEMA:**

Dr. José Pedraza Chaverri José

### **SUSTENTANTE:**

Yalith Lyzet Arancibia Hernández

## Índice

Índice de figuras y tablas .....	ii
Lista de abreviaturas .....	iii
Introducción .....	1
Objetivo general .....	2
Objetivos específicos .....	2
1. Generalidades del magnesio .....	3
2. Metabolismo del magnesio .....	4
2.1. Absorción .....	5
2.2. Regulación y balance .....	7
3. Funciones del magnesio .....	10
4. Deficiencia de magnesio: implicaciones .....	14
4.1. Detección de la deficiencia de Mg <sup>2+</sup> .....	21
5. Magnesio y estrés oxidante .....	27
5.1. La síntesis de glutatión es dependiente de Mg <sup>2+</sup> .....	33
6. Magnesio y sistema inmunológico .....	37
7. Generalidades de COVID-19 .....	38
7.1. Respuesta inmune .....	39
7.1.1. La desregulación inmunológica conduce a coagulopatías .....	43
8. ¿Por qué estudiar el magnesio y su relación con COVID-19? .....	48
8.1. Magnesio e inflamación.....	50
9. Fuentes de magnesio .....	51
9.1. Alimentos .....	52
9.2. Suplementación .....	55
10. Discusión.....	60
11. Conclusiones.....	62
12. Referencias .....	63

## Índice de figuras y tablas

### Figuras

Figura 1.	Distribución de magnesio corporal .....	5
Figura 2.	Absorción intestinal de $Mg^{2+}$ .....	7
Figura 3.	Regulación renal de magnesio sérico .....	8
Figura 4.	Reabsorción renal de $Mg^{2+}$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle .....	9
Figura 5.	Complejo de ADP y ATP con $Mg^{2+}$ .....	11
Figura 6.	El metabolismo de la vitamina D es dependiente de $Mg^{2+}$ .....	13
Figura 7.	Causas generales de la deficiencia de $Mg^{2+}$ .....	14
Figura 8.	Enzimas antioxidantes que involucran glutatión en la reacción .....	34
Figura 9.	Biosíntesis de glutatión .....	35
Figura 10.	Células epiteliales alveolares infectadas a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) .....	41
Figura 11.	Sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	42
Figura 12.	Reacción catalizada por la NADPH oxidasa .....	43
Figura 13.	Vía intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación .....	47

### Tablas

Tabla 1.	Características químicas del magnesio .....	3
Tabla 2.	Funciones del magnesio .....	11
Tabla 3.	Factores que contribuyen a la deficiencia de $Mg^{2+}$ .....	15
Tabla 4.	Sintomatología asociada a la hipomagnesemia .....	22
Tabla 5.	Medidas para la evaluación del estado del $Mg^{2+}$ y su utilidad .....	23
Tabla 6.	Transportadores y canales de magnesio .....	28
Tabla 7.	Enfermedades asociadas a deficiencia de magnesio y el efecto de la suplementación .....	31
Tabla 8.	Ingesta diaria recomendada (IDR) de magnesio .....	53
Tabla 9.	Alimentos y su contenido de magnesio .....	54
Tabla 10.	Estudios de suplementación oral con $Mg^{2+}$ .....	57
Tabla 11.	Niveles de ingesta superior tolerables (UL) para magnesio suplementario .....	59

## Lista de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
ACE2	enzima convertidora de angiotensina 2
ADN	ácido desoxirribonucleico
ADP	adenosín difosfato
Ang II	angiotensina II
Ang1-7 /Mas	receptor Angiotensina 1-7
APC	proteína C activada
ARN	ácido ribonucleico
AT <sub>1</sub>	receptores de angiotensina II tipo 1
AT <sub>2</sub>	receptores de angiotensina II tipo 2
ATP	adenosín trifosfato o trifosfato de adenosina
Ca <sup>2+</sup>	calcio
CaSR	receptor sensible al calcio
CCL2	ligando de quimiocinas 2
Cd <sup>2+</sup>	cadmio
células NK	Células asesinas naturales, del inglés <i>natural killer</i>
CID	coagulación intravascular diseminada
Co <sup>2+</sup>	cobalto
COVID-19	enfermedad por Coronavirus 2019
DCT	túbulo contorneado distal
Elderly-NAHSIT	encuesta de salud y nutrición de adultos mayores en Taiwan, del inglés <i>elderly nutrition and health survey in Taiwan</i>
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EE. UU.	Estados Unidos
eNOS	óxido nítrico endotelial
Eu <sup>3+</sup>	europio
FEMg	excreción fraccionada de Mg <sup>2+</sup>
FFQ	cuestionario de frecuencia de alimentos, del inglés <i>food frequency questionnaire</i>
FT	factor tisular
FT-FVIIa	complejo activo formado por factor tisular y factor VII
Gd <sup>3+</sup>	gadolinio
GSH	glutación
GPx	glutación peroxidasa
GR	glutación reductasa
GSSG	glutación disulfuro
GST	glutación S-transferasa
HMWK	cininógeno de alto peso molecular
hs-CRP	proteína C reactiva de alta sensibilidad en suero
IDR	ingesta diaria recomendada
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
IMC	índice de masa corporal
iMg <sup>2+</sup>	magnesio como catión ionizado libre
IκB	inhibidor-κB
IκB-α	inhibidor α de NF-κB

K <sup>+</sup>	potasio
La <sup>3+</sup>	lantano
MagT1	transportador de magnesio 1
MCP-1	proteína quimioatrayente de monocitos 1
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
Mg <sup>2+</sup>	Magnesio
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
NADPH	nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato
NF-κB	factor de transcripción nuclear kappa B
NHANES	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
Ni <sup>2+</sup>	níquel
NIST	Instituto Nacional de Estándares y Tecnología
NKG2D	receptor activador del asesino natural
NO	óxido nítrico
NOX	NADPH oxidasa
ORF	marco de lectura abierta, del inglés <i>open reading frame</i>
PCO	carbonilo proteico
PCR	proteína C reactiva
PL	fosfolípido
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	fosfato
proteína E	proteína de la envoltura
proteína M	proteína de membrana
proteína N	proteína nucleocápside
proteína S	glicoproteína de pico
PTH	hormona paratiroidea
RAAS	sistema renina-angiotensina-aldosterona
ROS	especies reactivas de oxígeno
SARS	síndrome respiratorio agudo grave, del inglés <i>severe acute respiratory syndrome</i>
SARS-CoV-2	coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave
SLC41A1	familia portadora de soluto 41 A1
SOP	síndrome de ovario poliquístico
TAC	capacidad antioxidante total en plasma
TAL	rama ascendente gruesa, del inglés <i>thick ascending limb</i>
Tb <sup>3+</sup>	terbio
TCR	receptor de células T
TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa
TRPM	canales de potencial receptor transitorio de melastatina
UCI	unidad de cuidados intensivos
UL	niveles de ingesta superior tolerables, del inglés <i>tolerable upper intake levels</i>
VDBP	proteína de unión de la vitamina D, del inglés <i>vitamin D binding protein</i>
Zn <sup>2+</sup>	zinc

## Introducción

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2; coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave) está causando una mortalidad muy importante a nivel mundial. El estado nutricional y los hábitos de alimentación han destacado en las publicaciones científicas por su relación con el desarrollo de comorbilidades asociadas a mayor mortalidad, además de observarse niveles disminuidos de micronutrientes clave para el buen funcionamiento del sistema inmune, entre los que se encuentra el magnesio ( $Mg^{2+}$ ) (Mazur *et al.*, 2007; Nielsen, 2010; Costello *et al.*, 2016; Dizdar *et al.*, 2016; Calder *et al.*, 2020; Gombart *et al.*, 2020). Se ha observado que un sistema inmunológico comprometido representa un factor de riesgo asociado a mayor mortalidad ante la enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19). En publicaciones recientes, se ha encontrado que la deficiencia clínica y subclínica de  $Mg^{2+}$  está asociada con un mayor riesgo de padecer alteraciones del sistema inmunológico y de desarrollar la enfermedad por COVID-19 (Alamdari *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020a; Wallace, 2020).

El enfoque de esta actualización es proponer la prevención del desarrollo de un cuadro agravado de la COVID-19 desde la perspectiva de la deficiencia de  $Mg^{2+}$ . La prevención en tiempos de pandemia es de suma importancia y tener una adecuada alimentación para mantener niveles séricos de micronutrientes es clave de ello debido a que la desnutrición afecta de manera negativa a pacientes con infección por SARS-CoV-2, lo que lleva a sintomatologías severas. Los alimentos funcionales ayudan a optimizar la capacidad del sistema inmunológico para prevenir y controlar las infecciones virales patógenas (Alkhatib, 2020).

El  $Mg^{2+}$  es un catión divalente necesario como cofactor enzimático fundamental para las vías metabólicas que incluyen síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), de ácido ribonucleico (ARN), de proteínas, de adenosín trifosfato (ATP) y de producción y almacenamiento de energía celular (glucólisis). Al ser el  $Mg^{2+}$  uno de los iones intracelulares más abundantes y debido a su participación en numerosas reacciones enzimáticas como cofactor y activador, es importante controlar los niveles de  $Mg^{2+}$  bioactivo (como catión ionizado libre,  $iMg^{2+}$ ), para el funcionamiento

adecuado del sistema inmunológico (Crosby *et al.*, 2013) y de este modo prevenir y controlar infecciones.

Las similitudes observadas entre la deficiencia de  $Mg^{2+}$  y la COVID-19, como el incremento de citocinas y otros indicadores de estrés inflamatorio y oxidante, especialmente la interleucina 6 (IL-6) (Nielsen, 2018; Wallace, 2020), así como la deficiencia de este catión observada en pacientes de COVID-19 (en estudios retrospectivos) (Alamdari *et al.*, 2020; Cena y Chieppa, 2020; Cooper *et al.*, 2020; Iotti *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020a; Wallace, 2020), ha conducido a plantear la hipótesis de una relación estrecha con la gravedad de la enfermedad, y una posible mejora con la suplementación de  $Mg^{2+}$ .

A manera de hipótesis, se plantea que, bajo la premisa de que los pacientes diagnosticados con la enfermedad de COVID-19 se encuentran en un estado de hipomagnesemia, el mantenimiento de un nivel adecuado de  $Mg^{2+}$  sérico, ya sea con una alimentación adecuada rica en  $Mg^{2+}$  o mediante suplementación, los pacientes diagnosticados con COVID-19 presentarán con menor frecuencia cuadros clínicos graves.

### **Objetivo general**

Recopilar la información relacionada con la enfermedad de COVID-19, el  $Mg^{2+}$  y el correcto funcionamiento del sistema inmune, para dar a conocer la importancia del  $Mg^{2+}$  en la dieta ante infecciones y promover así la cultura de la prevención.

### **Objetivos específicos**

Describir el metabolismo y las funciones del  $Mg^{2+}$ , las implicaciones de la deficiencia como estrés oxidante e inflamación y su relación con el sistema inmune y la enfermedad COVID-19.

Además, abordar el tema de la suplementación con  $Mg^{2+}$  y plantear de este modo su posible relación con la disminución de eventos adversos asociados a estrés oxidante.

## 1. Generalidades del magnesio

El  $Mg^{2+}$  es el octavo elemento más abundante en la corteza terrestre y se encuentra principalmente en depósitos minerales (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). La fuente biológicamente disponible más abundante de  $Mg^{2+}$  se encuentra en océanos y ríos (en el mar la concentración de  $Mg^{2+}$  es  $\sim 55$  mmol/L). Debido a las características químicas del  $Mg^{2+}$  (Tabla 1), las sales de  $Mg^{2+}$  se disuelven fácilmente en agua y por ello el  $Mg^{2+}$  está fácilmente disponible para los organismos, en los cuales cumple funciones fisiológicas vitales (Maguire y Cowan, 2002; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012).

Tabla 1. Características químicas del magnesio.

Magnesio	
Símbolo	Mg
Número atómico	12
Valencia	2
Categoría de elemento	Metal alcalinotérreo
Masa atómica	24.305 Da
Radio iónico	0.65 Å
Radio iónico hidratado	4.76 Å
Gravedad específica (20°C)	1.738
1era energía de ionización	737.7 KJ/mol
2da energía de ionización	1450.7 KJ/mol
Punto de fusión	648.8°C
Punto de ebullición	1090°C

Datos recopilados de Huheey *et al.* (1993), Maguire y Cowan (2002), Jahnen-Dechent y Ketteler (2012).

En solución, el  $Mg^{2+}$  se une al agua de hidratación con mayor fuerza que el calcio ( $Ca^{2+}$ ), el potasio ( $K^+$ ) y el sodio. Por tanto, el  $Mg^{2+}$  hidratado es difícil de deshidratar. La diferencia del radio iónico en estado hidratado y deshidratado respecto a otros iones, tiene implicaciones estéricas y explica muchas de las peculiaridades del  $Mg^{2+}$ , incluido su comportamiento antagonista natural al  $Ca^{2+}$ , a pesar de tener reactividad química y carga similares. La difusión del  $Mg^{2+}$  a través de canales estrechos en las membranas biológicas por las que pasa fácilmente el  $Ca^{2+}$ , es difícil, ya que el  $Mg^{2+}$  no puede ser despojado fácilmente de su capa de hidratación (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). Se requieren proteínas que transportan  $Mg^{2+}$

para reconocer el catión hidratado grande, quitar su capa de hidratación y entregar el ión deshidratado a los transportadores de  $Mg^{2+}$  para que se lleve a cabo el transporte transcelular a través de la membrana (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012).

## **2. Metabolismo del magnesio**

El  $Mg^{2+}$  es uno de los iones intracelulares más abundantes (después del  $K^+$ , el más abundante). Participa en numerosas reacciones enzimáticas del metabolismo energético, en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, así como en el mantenimiento de los potenciales eléctricos en tejidos y membranas celulares (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Crosby *et al.*, 2013; Schlingmann y Konrad, 2020). Se destaca su participación en la mineralización ósea, en la relajación muscular y en la neurotransmisión (Crosby *et al.*, 2013; Vormann, 2016). Se han descrito más de 600 enzimas en las que el  $Mg^{2+}$  actúa como cofactor (necesario para la actividad de la enzima) y otras 200 como activador (acelera la velocidad de reacción de la enzima, pero no es necesario para su actividad) (de Baaij *et al.*, 2015; Wallace, 2020).

La homeostasis del  $Mg^{2+}$  está estrictamente regulada y depende principalmente del equilibrio entre la absorción intestinal y la excreción renal (Vormann, 2003; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Vormann, 2016; Schlingmann y Konrad, 2020). Respecto a su distribución en el organismo, aproximadamente del 50 al 60% del  $Mg^{2+}$  se encuentra mineralizado en el hueso. Cuando se tiene una deficiencia leve, un tercio de este  $Mg^{2+}$  esquelético se puede intercambiar para contrarrestar la deficiencia. A concentraciones plasmáticas de  $Mg^{2+}$  reducidas puede liberarse el  $Mg^{2+}$  de la superficie ósea y aumentar las concentraciones plasmáticas, sin embargo, esta capacidad amortiguadora se reduce con el aumento de la edad (Vormann y Anke, 2002; Vormann, 2003; Vormann, 2016). El  $Mg^{2+}$  corporal restante es intracelular, se une principalmente a ribosomas, fosfolípidos (PL) y nucleótidos; aproximadamente el 27% reside en los músculos (Vormann, 2003; Crosby *et al.*, 2013) y el 20% en otros tejidos blandos, en ambas partes formando complejos con ácidos nucleicos y proteínas (Crosby *et al.*, 2013). De acuerdo a la distribución en sitios de unión en la célula, la mayor concentración de

$Mg^{2+}$  se encuentra en los ribosomas y el retículo endoplásmico, seguido de las mitocondrias y los núcleos (Vormann, 2003). El  $Mg^{2+}$  extracelular constituye alrededor del 1% del  $Mg^{2+}$  corporal total, se encuentra principalmente en el suero y en los glóbulos rojos (Crosby *et al.*, 2013). En el suero, aproximadamente el 32% del  $Mg^{2+}$  se encuentra unido a albúmina y cerca del 55% como  $iMg^{2+}$ , que es la forma bioactiva (Vormann, 2003; Crosby *et al.*, 2013) (Figura 1). Las concentraciones del  $Mg^{2+}$  en la sangre y el compartimento extracelular tienen un equilibrio dinámico, el cual está regulado por la absorción intestinal y la excreción renal (Romani, 2007; Crosby *et al.*, 2013; Wallace, 2020).

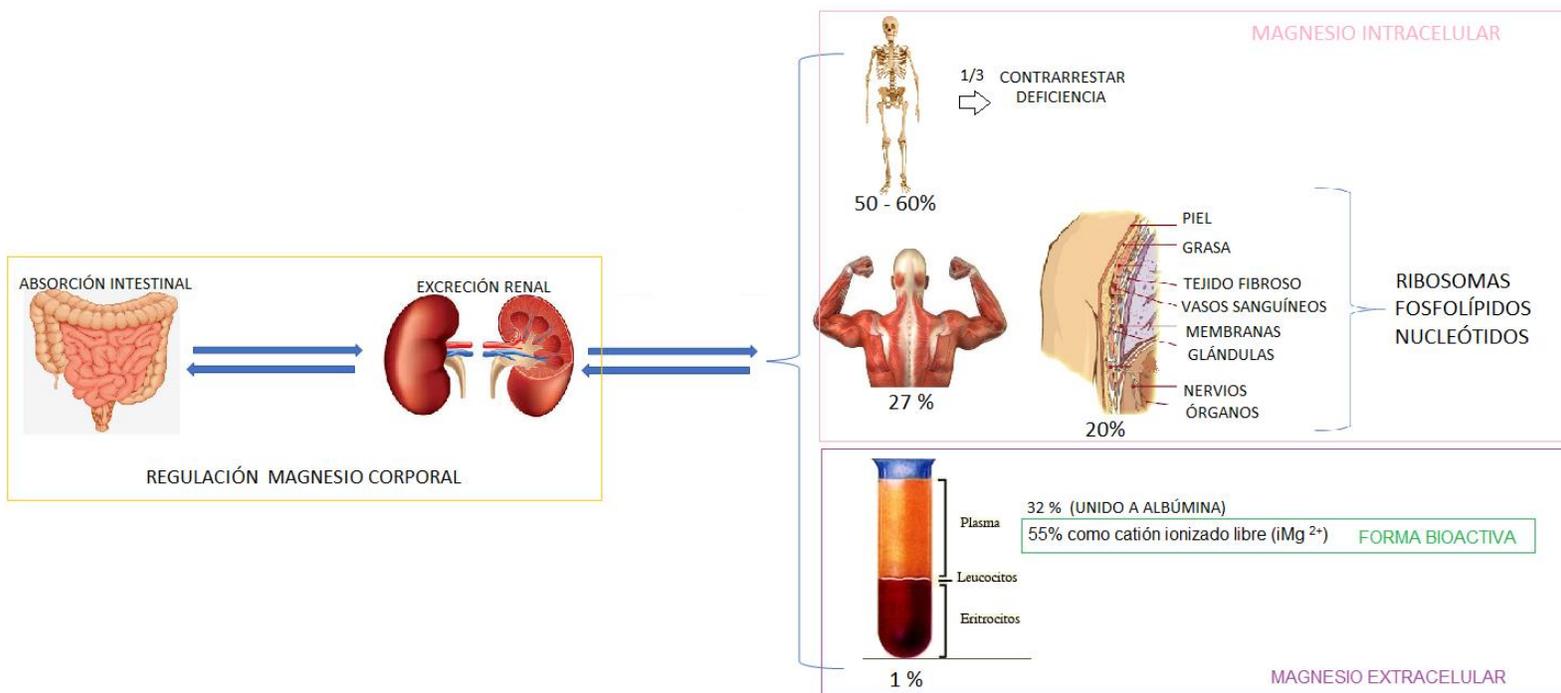


Figura 1. Distribución de magnesio corporal. Modificada de las páginas web Delgado PNG (s.f.), Paolini Hnos (s.f.), CuídatePlus (2015), Muñoz (2015), Laboratorista en proceso (2016) e ISAF (2017).

## 2.1. Absorción

Como se mencionó anteriormente, la homeostasis de  $Mg^{2+}$  depende, en parte, de la absorción intestinal. En humanos, el  $Mg^{2+}$  se absorbe principalmente por vía intestinal, aunque no se descartan otras vías de absorción. La mayor parte del  $Mg^{2+}$  se absorbe en el intestino delgado, principalmente en íleon y yeyuno y en menor proporción por el colon (Vormann, 2003; Crosby *et al.*, 2013; Vormann, 2016). La

absorción intestinal de  $Mg^{2+}$  depende de la ingesta y de los niveles séricos y puede absorberse entre el 20 y el 80% del  $Mg^{2+}$  consumido en la dieta (Quamme, 2008; Blaine *et al.*, 2015; de Baaij *et al.*, 2015; Schlingmann y Konrad, 2020). Cuando se ingieren dietas bajas en  $Mg^{2+}$ , la absorción del catión es mayor con respecto a la que se da en dietas altas con exceso de  $Mg^{2+}$  debido a su carácter osmolar intestinal; además, la ingesta elevada de  $Ca^{2+}$  también disminuye la absorción de  $Mg^{2+}$  debido la competitividad con el  $Ca^{2+}$  (NIH, 2020).

En el lumen intestinal, el  $Mg^{2+}$  se absorbe mediante 2 vías: la vía paracelular y la vía transcelular mediante transportadores específicos para la absorción apical en el enterocito; la vía basolateral no está bien definida (Figura 2b) (Blaine *et al.*, 2015). Si la ingesta dietética de  $Mg^{2+}$  es baja, la absorción se realiza a través de transportadores (Figura 2a) específicos de  $Mg^{2+}$  en el intestino grueso (los canales de potencial receptor transitorio de melastatina; TRPM), de los cuales se han descrito 2, el TRPM6 y el TRPM7 (Quamme, 2008; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Pham *et al.*, 2014; Blaine *et al.*, 2015; Rios *et al.*, 2020).

El canal TRPM7 transporta  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$  al interior de las células y es un transportador clave para regular la homeostasis del  $Mg^{2+}$ . Además de estar presente en los enterocitos, el canal TRPM7 se expresa de forma ubicua en muchos otros tejidos y órganos como corazón, riñón y leucocitos; de esta forma, en la mayoría de los tejidos, la entrada de  $Mg^{2+}$  depende del TRPM7 (Vormann, 2016). Su función fisiológica de canal es inhibida por altas concentraciones de  $Mg^{2+}$  en suero (concentración extracelular) y es activada cuando hay deficiencia de  $Mg^{2+}$  (Liu y Dudley Jr., 2020; Rios *et al.*, 2020). A diferencia del canal TRPM7, el canal TRPM6 se expresa predominantemente a lo largo de todo el intestino, el túbulo contorneado distal (DCT), los pulmones y el tejido testicular (Pham *et al.*, 2014; Vormann, 2016).

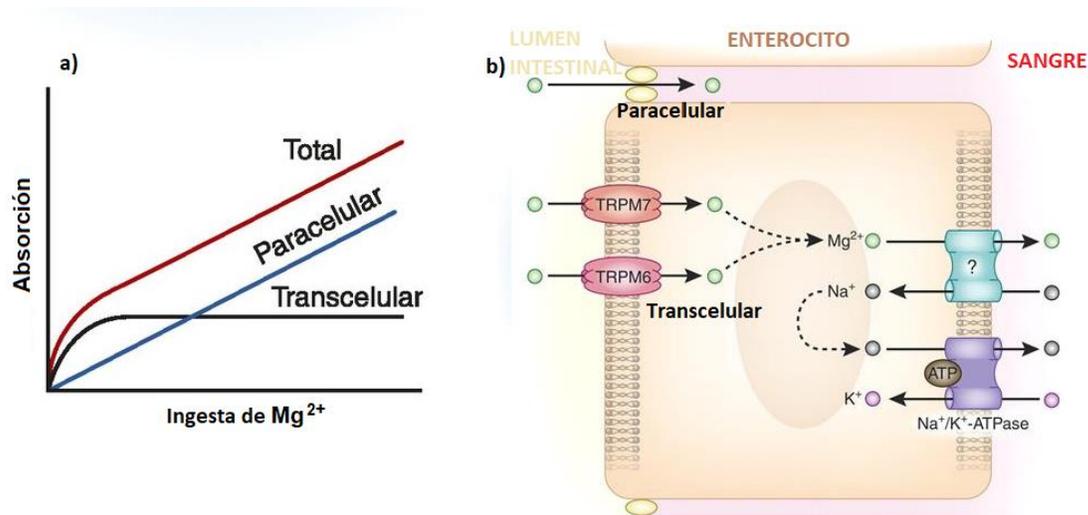


Figura 2. Absorción intestinal de Mg<sup>2+</sup>. TRPM (6 y 7): canales de potencial receptor transitorio de melastatina (6 y 7); Mg<sup>2+</sup>: magnesio; Na<sup>+</sup>: sodio; K<sup>+</sup>: potasio; ATP: adenosín trifosfato. A) Vía de absorción intestinal dependiente de los niveles de ingesta de Mg<sup>2+</sup>. b) La absorción apical de Mg<sup>2+</sup> en el lumen intestinal está mediada por los canales TRPM6/TRPM7; la absorción basolateral no está bien definida. Modificado de de-Baaij *et al.* (2012) y Blaine *et al.* (2015).

## 2.2. Regulación y balance

La homeostasis del Mg<sup>2+</sup> se regula principalmente en el riñón. Aproximadamente el 80% del Mg<sup>2+</sup> sérico total se filtra en los glomérulos; en condiciones fisiológicas normales de Mg<sup>2+</sup>, del 95-97% del Mg<sup>2+</sup> filtrado se reabsorbe a lo largo del túbulo renal y finalmente del 3-5% del Mg<sup>2+</sup> filtrado se excreta en la orina (de Baaij *et al.*, 2015; Schlingmann y Konrad, 2020). Del 15-20% del Mg<sup>2+</sup> filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, mientras que aproximadamente el 70% se reabsorbe de forma pasiva y paracelular en la rama ascendente gruesa (TAL, del inglés *thick ascending limb*) del asa de Henle. Posteriormente, del 5-10% del Mg<sup>2+</sup> filtrado se reabsorbe en el DCT por un proceso activo y transcelular que consiste en una entrada apical en la célula del DCT y una extrusión basolateral en el intersticio (Figura 3) (Schlingmann y Konrad, 2020).

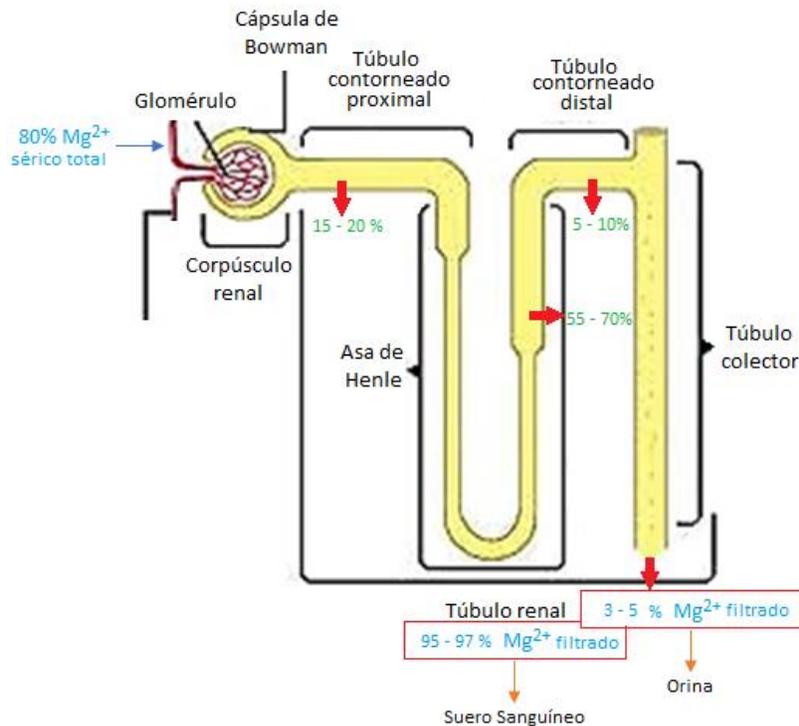


Figura 3. Regulación renal del magnesio sérico. La reabsorción del  $Mg^{2+}$  en la TAL ocurre de forma pasiva y junto con el  $Ca^{2+}$ . Las proteínas de unión estrecha claudina-16 y claudina-19 intervienen de forma notable en la absorción de  $Mg^{2+}$  (Blaine *et al.*, 2015). En el segmento TAL, el transporte de  $Mg^{2+}$  está regulado negativamente por el receptor sensible al calcio (CaSR), tras la estimulación (aumento del  $Ca^{2+}$  sérico), el transporte de  $Mg^{2+}$  disminuye debido a la expresión de claudina-14, una proteína de unión estrecha que sella el espacio paracelular, impidiendo el paso de  $Mg^{2+}$  y  $Ca^{2+}$  (ambos, cationes divalentes) (Blaine *et al.*, 2015; Schlingmann y Konrad, 2020). Modificada de psicolog.org (2018).

El receptor CaSR es una proteína que se piensa que es ubicua en las células humanas, pero alcanza su máxima expresión en las células paratiroideas y del túbulo distal renal (mayor expresión tubular en la TAL del asa de Henle, que se encuentra en la membrana basolateral de las células tubulares). Una de sus principales funciones fisiológicas es regular la reabsorción de  $Ca^{2+}$  en respuesta a cambios de  $Ca^{2+}$  sérico (Vezzoli *et al.*, 2019). El  $Ca^{2+}$  es el principal agonista de CaSR, pero este receptor también es sensible a otros cationes divalentes como níquel ( $Ni^{2+}$ ), cadmio ( $Cd^{2+}$ ), cobalto ( $Co^{2+}$ ),  $Mg^{2+}$ , y zinc ( $Zn^{2+}$ ) y trivalentes como gadolinio ( $Gd^{3+}$ ), lantano ( $La^{3+}$ ), terbio ( $Tb^{3+}$ ), y europio ( $Eu^{3+}$ ) y a compuestos

policatiónicos como poliaminas, aminoglucósidos (neomicina, gentamicina) y polipéptidos (poli-L-arginina,  $\beta$ -amiloide) (Vezzoli *et al.*, 2019). Al unirse los agonistas a los residuos cargados negativamente de CaSR, inducen un cambio conformacional de la molécula de CaSR, lo cual activa una cascada de señalización intracelular promoviendo la expresión de claudina-14 (Figura 4) (Blaine *et al.*, 2015; Vezzoli *et al.*, 2019; Schlingmann y Konrad, 2020).

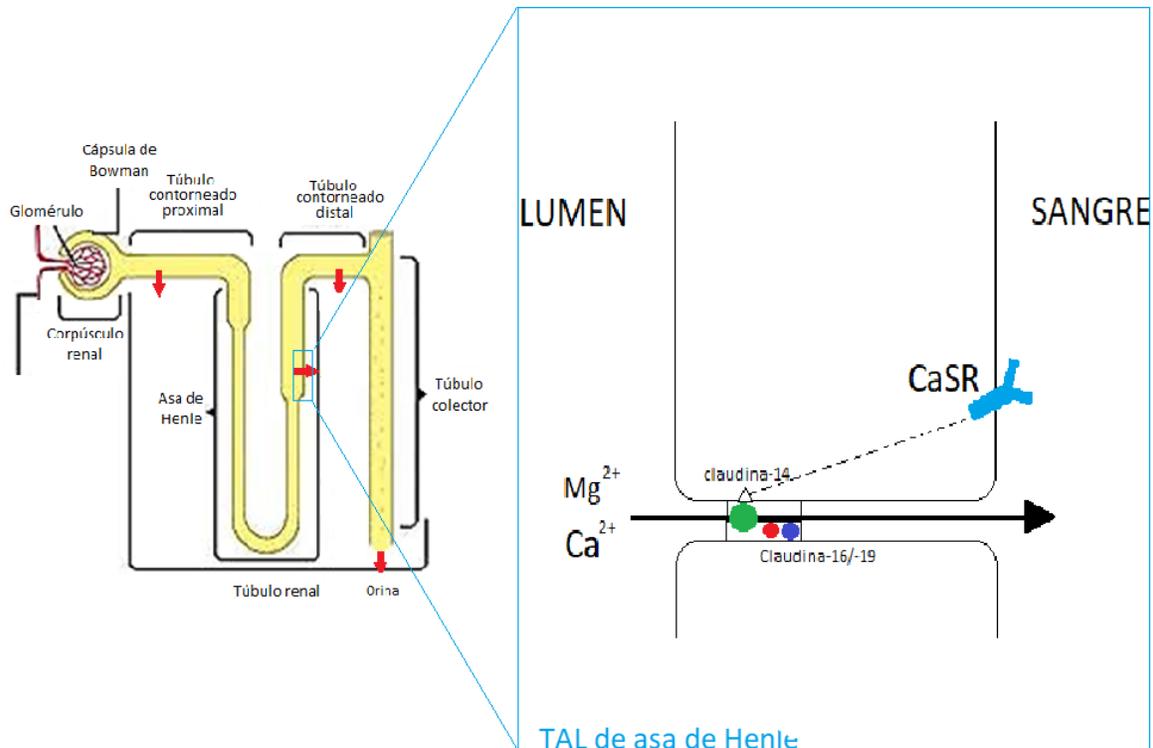


Figura 4. Reabsorción renal de  $Mg^{2+}$  en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.  $Mg^{2+}$ : magnesio;  $Ca^{2+}$ : calcio; CaSR: receptor sensible al calcio. Modificada de psicolog.org (2018).

En la regulación de  $Mg^{2+}$  pueden influir otros factores; por ejemplo, se ha demostrado que la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D3 [ $1,25(OH)_2D3$ ], facilita la absorción intestinal  $Ca^{2+}$ , fósforo, así como de  $Mg^{2+}$  (Kladnitsky *et al.*, 2015). Las enzimas, receptores y proteínas de unión de la vitamina D involucradas en el metabolismo de la vitamina D son dependiente de  $Mg^{2+}$ , por lo que el estado (concentración) de  $Mg^{2+}$  afecta las concentraciones de las enzimas y funciones de la vitamina D (Dai *et al.*, 2018). En el riñón, la hormona paratiroidea (PTH) estimula la  $1\alpha$ -hidroxilación de 25-hidroxitamina D a 1,25-

dihidroxitamina D, por lo que los niveles de PTH también están involucrados de forma indirecta con la absorción de  $Mg^{2+}$ , ya que la enzima que realiza  $1\alpha$ -hidroxilación es dependiente de  $Mg^{2+}$ . Para la absorción de  $Mg^{2+}$  se requiere de precursores de vitamina D y PTH (Toromanoff *et al.*, 1997; Lips, 2006). Es probable que las personas con limitada exposición solar y sin acceso a alimentos ricos en vitamina D (precursores) sufran de una deficiencia de  $Mg^{2+}$ . También el hipoparatiroidismo grave provoca deficiencia de  $Mg^{2+}$  (Mortensen *et al.*, 1997; Johnson, 2001).

### **3. Funciones del magnesio**

Como se mencionó anteriormente, el  $Mg^{2+}$  estabiliza algunas enzimas en las cuales funciona como activador o cofactor (Tabla 2) (de Baaij *et al.*, 2015; Schlingmann y Konrad, 2020). Muchas de estas enzimas están incluidas en reacciones generadoras de ATP debido a que los grupos fosfato del adenosín difosfato (ADP), del ATP y de los intermediarios glucolíticos forman complejos con  $Mg^{2+}$  (Figura 5). El  $Mg^{2+}$  interviene en la mayoría de reacciones en las que participa el ATP debido a que los sitios de unión a sustrato de enzimas glucolíticas son específicos para estos complejos ATP- $Mg^{2+}$  (hexocinasa, fosfofructocinasa, aldolasa, fosfoglicerato cinasa y piruvato cinasa) (Nelson y Cox *et al.*, 2013; de Baaij *et al.*, 2015). El ATP se requiere para el metabolismo de la glucosa, la síntesis de lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, coenzimas, la contracción muscular, la transferencia de grupos metilo y muchos otros procesos, por lo cual el  $Mg^{2+}$  también se encuentra asociado a estas funciones. Además, el  $Mg^{2+}$  es necesario para la estructura y actividad adecuada de las ADN polimerasas, las cuales tienen dos sitios de unión al  $Mg^{2+}$  para que la enzima realice cambios conformacionales durante la reacción catalítica; el  $Mg^{2+}$  también es requerido por las ARN polimerasas (de Baaij *et al.*, 2015).

Tabla 2. Funciones del magnesio.

<b>Función enzimática</b>	Cofactor enzimático (ATP-Mg, GTP-Mg)	Cinasas B	Hexocinasa	
			Creatina cinasa	
			Proteínas cinasa	
		ATPasas o GTPasas	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasa	
			Ca <sup>2+</sup> -ATPasa	
		Ciclasas	Adenilato ciclasa	
	Guanilato ciclasa			
	Activación enzimática directa	Fosfofructocinasa		
		Creatina cinasa		
		5-fosforibosilpirofosfato sintetasa		
Adenilato ciclasa				
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasa				
<b>Función de membrana</b>	Adhesión celular			
	Flujo de electrolitos transmembrana			
<b>Antagonista del calcio</b>	Contracción / relajación muscular			
	Liberación de neurotransmisores			
	Conducción del potencial de acción en tejido ganglionar			
<b>Función estructural</b>	Proteínas			
	Polirribosomas			
	Ácidos nucleicos			
	Múltiples complejos enzimáticos			
	Mitocondrias			

ATP: trifosfato de adenosina; GTP: trifosfato de guanosina; K<sup>+</sup>: potasio; Mg: magnesio; Na<sup>+</sup>: sodio; Ca<sup>2+</sup>: calcio. Tabla extraída de Jahnen-Dechent y Ketteler (2012).

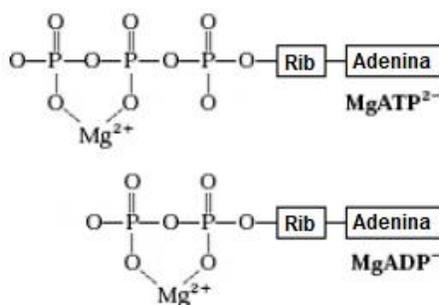


Figura 5. Complejo de ADP y ATP con Mg<sup>2+</sup>. Rib: ribosa; ATP: adenosín trifosfato; ADP: adenosín difosfato; Mg<sup>2+</sup>: magnesio. Los grupos fosfato del ADP, ATP y los intermediarios glucolíticos forman complejos con el Mg<sup>2+</sup>, siendo específicos los sitios de unión a sustrato de muchas enzimas glucolíticas para esos complejos de Mg<sup>2+</sup>. Prácticamente todas las enzimas glucolíticas requieren Mg<sup>2+</sup> para ejercer su actividad. Tomada de Nelson y Cox (2013).

Otra función bastante notable es la actividad del  $Mg^{2+}$  como cofactor necesario para el metabolismo de la vitamina D, ya que requieren y son dependientes de  $Mg^{2+}$  la proteína de unión de la vitamina D (VDBP, del inglés *vitamin D binding protein*), el receptor de vitamina D (VDR) así como la síntesis de la forma bioactiva de la vitamina,  $[1,25(OH)_2D]$  y de sus intermediarios  $[(25(OH)D]$ , la conversión de vitamina D por 25-hidroxilación hepática (mediante la 25 hidroxilasa) y la 1  $\alpha$ -hidroxilación renal en la forma hormonal activa 1,25-dihidroxitamina D  $[1,25(OH)_2D]$ . Como parte de la regulación de la concentración plasmática de la vitamina D, la 24-hidroxilación renal mediante la 24-hidroxilasa depende de  $Mg^{2+}$  para para inactivación de la vitamina D en 24,25-dihidroxitamina  $[24,25(OH)_2D]$  (Figura 6) (de Baaij *et al.*, 2012; Dai *et al.*, 2018; Reddy y Edwards, 2019; Wallace, 2020).

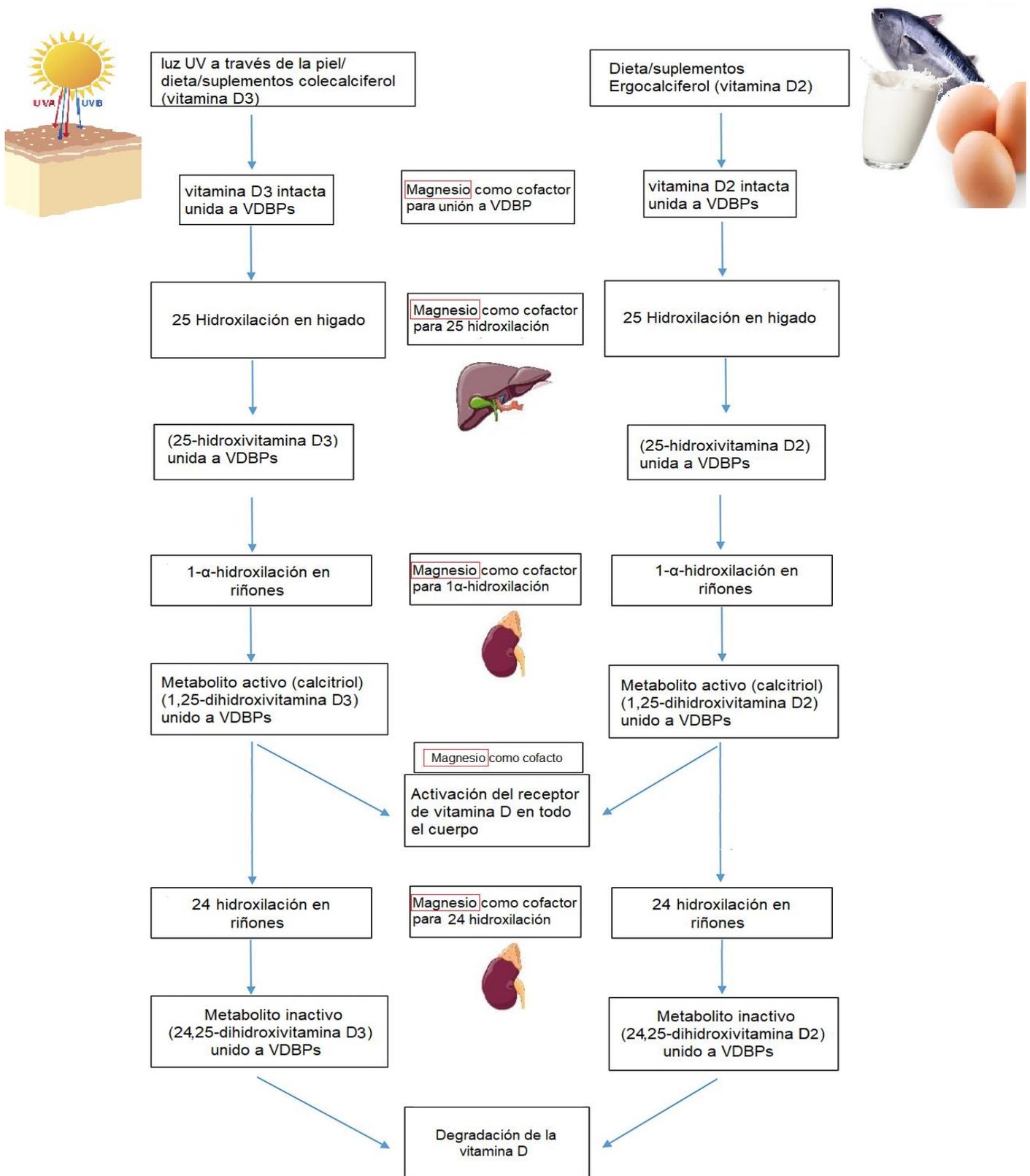


Figura 6. El metabolismo de la vitamina D es dependiente de Mg<sup>2+</sup>. Modificada de Reddy y Edwards (2019).

#### 4. Deficiencia de magnesio: implicaciones

Los niveles de  $Mg^{2+}$  anormales pueden atribuirse a diversos factores incluyendo insuficiencia gastrointestinal, absorción disminuida por daños al epitelio intestinal (p.ej. daño por alcoholismo), daño a las células del túbulo renal (p.ej. necrosis tubular), uso de algunos medicamentos diuréticos de asa y los tiazídicos que incrementan la excreción urinaria de  $Mg^{2+}$ ; esta desregulación de las concentraciones de  $Mg^{2+}$  también puede atribuirse al secuestro en tejidos (Jahnen-Dechent y Kettler, 2012; Nielsen, 2018; Alamdari *et al.*, 2020). La deficiencia de  $Mg^{2+}$  puede presentarse por 3 causas generales que pueden ser: la reducción en la absorción de  $Mg^{2+}$ , el incremento en la demanda, y el incremento en la eliminación (Figura 7). Estas 3 causas generales se engloban muchos otros factores que alteran la homeostasis del  $Mg^{2+}$ .

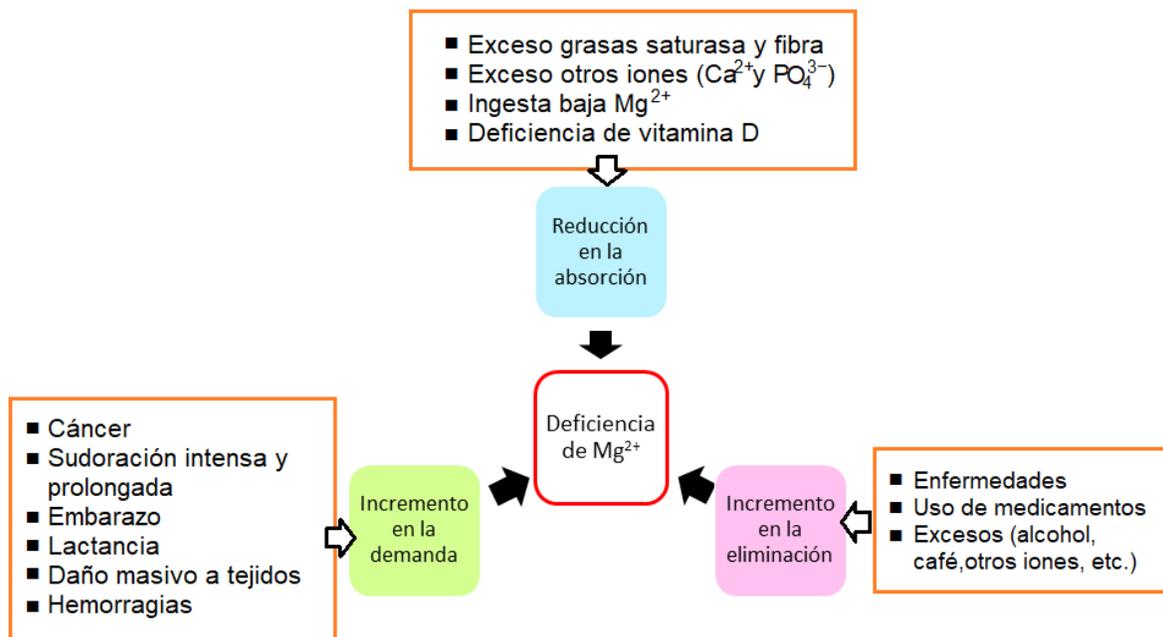


Figura 7. Causas generales de la deficiencia de  $Mg^{2+}$ .  $Ca^{2+}$ : calcio;  $PO_4^{3-}$ : fosfato;  $Mg^{2+}$ : magnesio. Elaboración propia.

En personas con dietas altas en fosfato ( $PO_4^{3-}$ ), la absorción de  $Mg^{2+}$  puede verse disminuida debido a la capacidad del  $PO_4^{3-}$  para unirse al  $Mg^{2+}$  disminuyendo su disponibilidad (Vormann, 2003; Vormann, 2016; DiNicolantonio *et al.*, 2018;

DiNicolantonio y O’Keefe, 2021). Por lo general, la principal fuente de fósforo proviene de refrescos (ácido fosfórico) y  $\text{PO}_4^{3-}$  inorgánico contenido en muchos ingredientes empleados en alimentos procesados; otros alimentos también contribuyen a aumentar los requisitos de  $\text{Mg}^{2+}$  por sus relaciones de fósforo-magnesio-calcio, un ejemplo de ello son los lácteos (especialmente el queso) (DiNicolantonio *et al.*, 2018; DiNicolantonio y O’Keefe, 2021). Las dietas altas en fibra dietética disminuyen la fracción absorbida de  $\text{Mg}^{2+}$ ; en particular, el fitato de la fibra disminuye la absorción de  $\text{Mg}^{2+}$  debido a que el  $\text{Mg}^{2+}$  se une a los grupos  $\text{PO}_4^{3-}$  del ácido fítico (Siener y Hesse, 1995; Vormann, 2016). Además de las causas mencionadas anteriormente, existen múltiples factores que contribuyen a la deficiencia de  $\text{Mg}^{2+}$  como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores que contribuyen a la deficiencia de  $\text{Mg}^{2+}$ .

• Dietas con alimentos refinados y procesados
• Enfermedades crónicas (enfermedad renal, cáncer, resistencia a la insulina, diabetes)
• Trastornos gastrointestinales (lesiones intestinales, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, gastroenteritis, colitis ulcerosa)
• Medicamentos (diuréticos, insulina, inhibidores de la bomba de protones)
• Estrés crónico
• Ejercicio físico extenuante
• Deficiencia o exceso de vitamina D (deficiencia provoca menor absorción de $\text{Mg}^{2+}$ , exceso provoca una absorción excesiva de $\text{Ca}^{2+}$ )
• Suplementación excesiva o alto contenido en la dieta en otros micronutrientes como $\text{Ca}^{2+}$ y fósforo
• Vejez
• Alcoholismo
• Ingesta de café y té (cafeína)
• Dieta alta en grasas saturadas
• Menstruación excesiva
• Estrés emocional (sobreactivación del sistema nervioso simpático)
• Ingestión excesiva de $\text{Mg}^{2+}$ (catártico osmótico)
• Alta ingesta de fibra dietética y ácido fítico
• Insuficiencia cardíaca
• Acidosis metabólica

Datos recopilados de Johnson (2001), Vormann (2003), Wang *et al.* (2005), Jahnent-Dechent y Kettler (2012), DiNicolantonio *et al.* (2018), Nielsen (2018), Alamdari *et al.* (2020), DiNicolantonio y O’Keefe (2021).  $\text{Mg}^{2+}$ : magnesio;  $\text{Ca}^{2+}$ : calcio.

La hipomagnesemia y deficiencia de  $Mg^{2+}$ , pueden representar un riesgo potencial a la salud. Dependiendo del grado de deficiencia y su cronicidad, se puede presentar desde un cuadro sintomatológico leve como debilidad o cansancio y escalar a una complicación grave y potencialmente mortal. La deficiencia puede estar presente a pesar de los niveles normales de  $Mg^{2+}$  sérico total (Wallace, 2020).

Cuando se trata de una deficiencia de  $Mg^{2+}$  que se desarrolla de manera aguda, los síntomas (como la presencia de calambres musculares) suelen notarse con mayor claridad lo que ayuda a su diagnóstico clínico. Sin embargo, en una deficiencia clínica crónica los síntomas son menos severos, poco frecuentes e inespecíficos lo que dificulta su diagnóstico (Crosby *et al.*, 2013). La deficiencia de  $Mg^{2+}$  puede disminuir la síntesis de proteínas, carbohidratos, lípidos, material genético y también tener efectos sobre el funcionamiento de otros micronutrientes, como la disminución del número de VDR disponibles en las células diana de vitamina D (Dai *et al.*, 2018; Wallace, 2020). La  $1,25(OH)D$  sérica permanece baja en pacientes con deficiencia de  $Mg^{2+}$ , incluso con la ingesta suficiente de vitamina D (Reddy y Edwards, 2019; Cooper *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020).

La deficiencia subclínica de  $Mg^{2+}$  es la más común en la población, especialmente en países industrializados que tienen el hábito de consumo de productos refinados o ultra procesados. Este tipo de deficiencia estimula en las células la producción de citocinas que llevan a una inflamación crónica y al estrés oxidante (Nielsen, 2018). La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) 2013-2016 realizada a la población de Estados Unidos (EE. UU.) reveló que cerca del 48% de la población general mayor a 1 año de edad no cumple con la ingesta adecuada de  $Mg^{2+}$  (la mitad de la población consume menos de los requerimientos promedio estimados diarios) y tanto en mujeres como hombres mayores de 19 años (población adulta), un poco más del 50% de la población no tiene hábitos de consumo que cubran las cantidades dietéticas recomendadas (USDA, 2019).

Respecto a la población mexicana, derivado de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT 2006; encuestas posteriores no incluyen datos asociados a  $Mg^{2+}$ ), se realizó el análisis de los datos provenientes de una

muestra de la población participante, hombres y mujeres adultos mayores de 20 años. De acuerdo con la encuesta, se informó que la prevalencia (el porcentaje de población) que presentó concentraciones séricas bajas de  $Mg^{2+}$  fue de 31.2 a 40.2% para mujeres y de 23.0 a 39.7% para hombres, además de observarse que la prevalencia de una ingesta diaria de  $Mg^{2+}$  por debajo del requerimiento promedio estimado es del 64.2% para mujeres y 25.2% para hombres (Mejía-Rodríguez *et al.*, 2013). De la Cruz-Góngora *et al.* (2012) realizaron un análisis similar, en el cual se tomaron los datos de la población de 12 a 19 años de la ENSANUT 2006, encontrando que la prevalencia de bajo  $Mg^{2+}$  sérico en mujeres es de 40.02% y de 35.39% para hombres (la prevalencia general de  $Mg^{2+}$  sérico bajo fue de 37.68%). Con respecto a la ingesta diaria de  $Mg^{2+}$ , la mediana general fue de 234.9 mg por día, lo cual puede interpretarse de la siguiente manera: al menos el 50% de la población analizada no cumple con la ingesta diaria recomendada (IDR). La población infantil no se queda atrás en estos análisis derivados de la ENSANUT 2006, ya que Morales-Ruán *et al.* (2012) reportaron que el estado nutricional de  $Mg^{2+}$  en niños mexicanos de 1 a 11 años es deficiente y la prevalencia de concentraciones bajas de  $Mg^{2+}$  sérico es de 22.6% para esta población, además de observarse la tendencia de incremento en la prevalencia de concentraciones séricas bajas de  $Mg^{2+}$  conforme al incremento de la edad, teniendo la menor prevalencia la población de 1 a 2 años (9.1%).

A nivel mundial, se ha observado que el consumo de  $Mg^{2+}$  en la dieta es deficiente, destacando los adultos mayores como población de estudio; sin embargo, la deficiencia de  $Mg^{2+}$  no es exclusiva en adultos mayores, ya que se han detectado concentraciones deficientes de  $Mg^{2+}$  en niños en Europa central (Vormann, 2003) y México (Morales-Ruán *et al.*, 2012). De acuerdo con los datos recabados en la encuesta de salud y nutrición de adultos mayores en Taiwán de 1999-2000 (Elderly NAHSIT), la ingesta promedio de  $Mg^{2+}$  en hombres y mujeres (65 años o más) en ese país es de solo 250 mg y 216 mg, respectivamente, lo cual representa del 68-70% de la ingesta dietética de referencia recomendada (Wang *et al.*, 2005). Continuando con la zona del continente asiático, en India, en el estado de Hardyana se documentó el estado de  $Mg^{2+}$  sérico en mujeres embarazadas de

más de 28 semanas; el 43.6% tuvo una concentración deficiente de  $Mg^{2+}$  y el 3.9% de las mujeres consumía menos del 50% del  $Mg^{2+}$  recomendado (Pathak *et al.*, 2004).

Hendrix *et al.* (1995) publicaron un estudio sobre la ingesta diaria de  $Mg^{2+}$  y  $Ca^{2+}$  en la dieta en Bélgica. En este estudio participaron cerca de 2,000 consumidores de 4 distintas zonas del país, y como resultado se encontró que el promedio de la ingesta de  $Mg^{2+}$  en la población fue de  $271 \pm 44$  mg/día (valor que se encuentra por debajo de la IDR tanto para hombres como para mujeres). Por otro lado, en España se realizó una encuesta transversal a una muestra aleatoria de 3,421 personas entre los 25 y 60 años, de los cuales el 32.31% de la muestra tuvieron ingestas de  $Mg^{2+}$  por debajo de 2/3 de la IDR. Al realizarse la medición de las concentraciones plasmáticas de  $Mg^{2+}$  en una submuestra de 354 personas, el 8.82% de la submuestra estuvo por debajo del valor de referencia (Mataix *et al.*, 2006).

Siguiendo con la evidencia de la ingesta insuficiente de  $Mg^{2+}$  generalizada a nivel mundial, Galan *et al.* (1997) publicaron los resultados de la evaluación de la ingesta dietética de  $Mg^{2+}$  realizada a partir del seguimiento de 5,448 participantes franceses, de los cuales se realizaron 6 registros dietéticos de 24 h durante un año. Los resultados mostraron que los hombres tuvieron una ingesta diaria mayor de  $Mg^{2+}$  en comparación con la ingesta de las mujeres. Los autores discutieron que esta diferencia se encuentra asociada a una mayor ingesta de alimento por parte de los hombres. Adicionalmente, se reportó que no hubo diferencia significativa por edades. El 77% de las mujeres y el 72% de los hombres tuvieron una ingesta de  $Mg^{2+}$  por debajo de la IDR, mientras que el 23% de las mujeres y el 18% de los hombres consumieron menos de 2/3 de la IDR de  $Mg^{2+}$ , evidenciando la problemática de una ingesta deficiente de  $Mg^{2+}$  en Francia. Otro estudio en el cual participaron 2,373 franceses (4 a 92 años) señaló que la prevalencia de ingesta inadecuada de  $Mg^{2+}$  es de 82.5% para mujeres de 10-90 años y de 71.7% para hombres de 15-92 años; en este caso, la población infantil (4 a 9 años) no presentó una prevalencia elevada de ingesta inadecuada de  $Mg^{2+}$  (5.7%) (Touvier *et al.*, 2006).

En Brasil, Hermes Sales *et al.* (2014), midieron los niveles plasmáticos y eritrocitarios de  $Mg^{2+}$  así como la ingesta de este nutrimento en 115 estudiantes universitarios aparentemente sanos. Los autores reportaron una alta frecuencia de deficiencia subclínica en las personas evaluadas (42% tenía  $Mg^{2+}$  bajo en plasma o eritrocitos) e ingestas inadecuadas asociadas a estos niveles bajos de  $Mg^{2+}$ . Este último estudio es el claro ejemplo del desconocimiento que llegamos a tener sobre el estado de nuestra salud, cuando aparentemente nos encontramos sanos.

Además de los países anteriormente mencionados, DiNicolantonio *et al.* (2018) incluyeron en su revisión a Japón y a Ucrania como países consumidores de cantidades insuficientes de  $Mg^{2+}$ . Lo anterior se deriva de los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Nutrición en Japón en 2002, en donde se encontró que para las personas de 15 a 49 años la ingesta de  $Mg^{2+}$  estaba por debajo de la dosis diaria recomendada japonesa, y que en Kiev (Ucrania), un estudio de 1991 con 780 hombres de entre 20 y 59 años encontró que la población general consumía una cantidad insuficiente de  $Mg^{2+}$  (10% menos que el valor recomendado).

A pesar de la evidencia que muestra una ingestión insuficiente de  $Mg^{2+}$  a nivel mundial, en la mayor parte de los casos no es posible detectar la deficiencia de  $Mg^{2+}$  de forma clínica durante las primeras etapas de la deficiencia en personas sanas debido al mantenimiento de la homeostasis del  $Mg^{2+}$ . Lo anterior fue confirmado por Vormann y Anke (2002) quienes publicaron valores consumo promedio de  $Mg^{2+}$  que indican que la población mexicana y alemana ingirieron una cantidad de  $Mg^{2+}$  por debajo de la IDR. Sin embargo, no se observó una deficiencia generalizada en la población debido a los mecanismos fisiológicos normales de adaptación para mantener el equilibrio de  $Mg^{2+}$ . Debido a los procesos que permiten mantener la homeostasis es posible que los signos y síntomas de deficiencia no sean visibles. Los datos que indican que la ingesta de  $Mg^{2+}$  es inadecuada son consistentes en todo el mundo, y aunque la deficiencia de  $Mg^{2+}$  es un posible problema de salud pública, esta ingesta inadecuada se refleja con mayor frecuencia en los adultos mayores.

Dada la importancia del  $Mg^{2+}$  en el organismo, el consumo inadecuado puede exacerbar enfermedades que están relacionadas con la inflamación, como es el

caso de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la hipertensión (Nielsen *et al.*, 2007; Tan *et al.*, 2020). A este respecto, se ha demostrado que existe una asociación inversa entre la concentración de  $Mg^{2+}$  plasmático y la prevalencia de diabetes (Wang *et al.*, 2005). También se ha demostrado que la deficiencia de  $Mg^{2+}$  conduce a una alteración estructural de los lípidos en la sangre debido a degradación oxidativa de los lípidos (lipoperoxidación), a un incremento en plaquetas, fibrilación y aumento de presión arterial en diversas enfermedades (Altura *et al.*, 2003; Blache *et al.*, 2006). Existe evidencia de que la hipomagnesemia está asociada con una mayor mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con una tasa de mortalidad de 80%, además de encontrarse niveles elevados de proteína C reactiva (PCR). Finalmente, se mostró una fuerte asociación positiva entre los niveles bajos de  $Mg^{2+}$  en suero y la respuesta inflamatoria crónica (Curiel-García *et al.*, 2008).

Nielsen *et al.* (2007) evaluaron en 13 mujeres posmenopáusicas saludables, si una restricción de  $Mg^{2+}$  en la dieta (aproximadamente el 33% de la IDR), les provocaba cambios en el metabolismo de la glucosa, el colesterol y los electrolitos, que pudieran conducir a consecuencias patológicas. Las participantes residieron en la unidad de investigación durante todo el estudio teniendo control estricto de la dieta y realizando la recopilación de datos. Se les disminuyó drásticamente la ingesta de  $Mg^{2+}$  durante 78 días mediante una dieta deficiente de este ion (la cual se basó en la dieta occidental común con un contenido de 101 mg de  $Mg^{2+}$  por cada 2000 kcal). Los demás micronutrientes deficientes ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , hierro, cobre, boro, ácido fólico, biotina y vitamina D) se ajustaron con suplementación. Durante el periodo de ingesta baja de  $Mg^{2+}$  ocurrieron cambios en el ritmo cardiaco de 5 de las participantes. Al final del período de privación de  $Mg^{2+}$ , la concentración de este en la membrana de los glóbulos rojos también fue significativamente menor, además de que la glucosa sérica en ayunas fue más alta durante el periodo de disminución notoria del  $Mg^{2+}$ . De esta manera, el estudio de Nielsen *et al.* (2007) sugiere que los signos de deficiencia de  $Mg^{2+}$  en la dieta pueden incluir arritmias cardíacas, alteración de la homeostasis de la glucosa y alteración metabolismo lipídico y oxidante.

Por su parte, Rodríguez-Ramírez *et al.* (2015) realizaron un estudio con población mexicana en el cual se demostró que los niveles de  $Mg^{2+}$  sérico están asociados de forma significativa con la presión arterial diastólica y con la presión arterial sistólica en personas que tienen prehipertensión. Además, los resultados indicaron que los niveles séricos de  $Mg^{2+}$  inferiores a 1.8 mg/dL están asociados con la prehipertensión.

La deficiencia de  $Mg^{2+}$  también puede promover la aterogénesis por un aumento del estrés oxidante a través del deterioro de la defensa frente a los radicales libres. Blache *et al.* (2006) describieron que una deficiencia de  $Mg^{2+}$  conlleva al aumento de marcadores inflamatorios, y tal como lo demostraron Tan *et al.* (2020), la suplementación con  $Mg^{2+}$  disminuyó estos niveles elevados de los marcadores de inflamación. De igual modo, así como en la ingesta deficiente, se tiene evidencia de que el aumento en la ingesta de  $Mg^{2+}$  a través de los alimentos tiene efectos favorables. Los hallazgos obtenidos en un estudio de residentes mayores de 55 años en Róterdam (Países Bajos) apoyan la opinión de que al aumentarse la ingesta de alimentos ricos en  $K^+$  y  $Mg^{2+}$  se podría reducir la presión arterial, ya que el aumento en la ingesta de estos micronutrientes se asoció con presiones arteriales diastólicas y sistólicas inferiores (Geleijnse *et al.*, 1996).

Los valores bajos de  $Mg^{2+}$  en suero también pueden estar asociados a enfermedades neurológicas como migraña, depresión, epilepsia, accidentes cerebrovasculares por excitotoxicidad, u otras patologías cerebrales, ya que en la deficiencia de  $Mg^{2+}$  los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (un tipo de receptores de glutamato, los cuales son sensibles al potencial de membrana) se vuelven hiperexcitables debido a un menor bloqueo de estos receptores por concentraciones reducidas  $Mg^{2+}$  extracelular (Mayer *et al.*, 1984; de Baaij *et al.*, 2015).

#### **4.1. Detección de la deficiencia de $Mg^{2+}$**

Para diagnosticar una hipomagnesemia, se realiza la medición de  $Mg^{2+}$  sérico total mediante la toma de muestra de suero del paciente. Si el estado alterado de  $Mg^{2+}$  no se diagnostica o no se da el tratamiento adecuado, puede llegar a ser mortal

(Onishi y Yoshino, 2006). Existen algunos síntomas inespecíficos asociados a la hipomagnesemia que pueden ayudar a su diagnóstico (Tabla 4).

Tabla 4. Sintomatología asociada a la hipomagnesemia.

<b>Síntomas</b>	
Problemas gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Náusea</li> <li>• Vómito</li> <li>• Dolor abdominal</li> </ul>
Enfermedades cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmias atriales y ventriculares</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Torsade de pointes</li> <li>• Insuficiencia cardiaca</li> </ul>
Cambios de humor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión</li> <li>• Ansiedad</li> <li>• Estrés</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Letargo</li> <li>• Psicosis</li> <li>• Migraña</li> <li>• Confusión</li> <li>• Disminución de la capacidad de atención</li> </ul>
Desórdenes electrolíticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokalemia</li> <li>• Hipocalcemia</li> <li>• Niveles disminuidos de hormona paratiroidea (PTH)</li> <li>• Resistencia a vitamina D</li> </ul>
Problemas musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres</li> <li>• Hiperexcitabilidad neuromuscular</li> <li>• Tetania</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Debilidad muscular</li> </ul>

Datos recopilados de Johnson (2001), Vormann (2003), de Baaij *et al.* (2015), Gröber *et al.* (2015), DiNicolantonio *et al.* (2018), Nielsen (2018), Reddy y Edwards (2019), y Liu y Dudley Jr. (2020).

Se ha observado que aún con un nivel de Mg<sup>2+</sup> sérico total dentro del rango establecido como aceptable pueden existir deficiencias, ya que aproximadamente

el 55% del  $Mg^{2+}$  plasmático se encuentra en su forma bioactiva ( $iMg^{2+}$ ) mientras que el resto está unido a proteínas como albúmina o a un complejo aniónico (Cao *et al.*, 2019). Además, existen condiciones que afectan artificialmente las concentraciones de  $Mg^{2+}$  circulante; por ejemplo, una ligera acidosis (estado anormal en el equilibrio ácido-base en sangre) podría liberar  $Mg^{2+}$  de la superficie ósea, aumentando artificialmente el  $Mg^{2+}$  detectado en suero (Vormann, 2003), además de aumentar significativamente la excreción urinaria (Rylander *et al.*, 2006; Vormann, 2016).

Existen diversos métodos de evaluación del estado de  $Mg^{2+}$ , desde los datos obtenidos por encuestas hasta datos clínicos de concentración. A pesar de que no todos los métodos son de utilidad clínica para el diagnóstico de la hipomagnesemia, sí son indicativos de que puede existir una deficiencia clínica o subclínica de  $Mg^{2+}$ , por lo que se consideran medidas para la evaluación del estado del nutrimento (Tabla 5).

Tabla 5. Medidas para la evaluación del estado de  $Mg^{2+}$  y su utilidad.

Biomarcador	Tipo	Uso	Utilidad	Factores a considerar	Métodos de evaluación
$Mg^{2+}$ dietético	Revela estado	Población Individual	La ingesta inadecuada de $Mg^{2+}$ dietético contribuye a la etiología de la deficiencia de $Mg^{2+}$	Dietas ricas en fitatos, $Ca^{2+}$ y fósforo impacta el estado del $Mg^{2+}$	Requiere datos sobre la ingesta de fitatos, $Ca^{2+}$ y posiblemente fósforo, así como los métodos de preparación de alimentos y el grado de consumo de granos refinados.  La historia de la dieta y el cuestionario de frecuencia de alimentos (FFQ) deben usarse para alinearse con los individuos; los registros de recordatorio de 24

					horas y los registros de dieta pesados o estimados deben estar alineados con las poblaciones.
Concentración de Mg <sup>2+</sup> en suero / plasma	Revela estado (deficiencia o exceso)	Población Individual	Responde a la restricción, la disminución patológica o la suplementación de Mg <sup>2+</sup> . Generalmente no se ve afectado por la edad o el sexo.	Factible y económico. No refleja las reservas corporales totales. Afectado por la hora del día (ritmo circadiano), inflamación, función renal deficiente o comprometida, diabetes mal controlada, fármacos (diuréticos, terapias contra el cáncer; inhibidores de la bomba de protones). La hipoalbuminemia puede conducir a valores de Mg <sup>2+</sup> falsamente bajos.	Método de ensayo de elección: espectrofotometría de absorción atómica.  Métodos aceptables: la mayoría de los laboratorios clínicos utilizan el colorimétrico; enzimático también aceptable.  Estándar NIST (Instituto Nacional de Estándares y Tecnología) disponible Rango de referencia 0.75–0.95 mmol / L
Excreción de Mg <sup>2+</sup> en orina de 24 horas	Revela estado (deficiencia o exceso)	Población Individual	Responde a la restricción, la disminución patológica o la suplementación de Mg <sup>2+</sup> .	Recolección realizada por el paciente. Susceptible a colección incompleta Afectado por la hora del día (ritmo circadiano), inflamación, función renal	Método de ensayo de elección: espectrofotometría de absorción atómica.  En presencia de hipomagnesemia, la excreción urinaria de Mg <sup>2+</sup> <12 mg (0,5 mmol) es compatible con

				deficiente o comprometida, diabetes mal controlada, fármacos (diuréticos) En adultos, parece ser un biomarcador eficaz.	una respuesta renal intacta y la excreción urinaria de $Mg^{2+}$ > 24 mg (1 mmol) indica una disminución patológica renal anormal. Rango de referencia: 3,0–5,0 mmol / 24 h
Excreción fraccionada de $Mg^{2+}$ (FEMg)	Revela estado de deficiencia	Individual	Se utiliza para distinguir entre pérdidas gastrointestinales y renales de $Mg^{2+}$ .	Afectado por la hora del día (ritmo circadiano), inflamación, función renal deficiente o comprometida, diabetes mal controlada, fármacos (diuréticos, terapias contra el cáncer).	$FEMg = \frac{[uMg \times sCr]}{sMg \times uCr \times 0,7} \times 100.$ <p>U = orina s = suero Cr = creatinina</p> <p>FEMg &gt; 2% indica pérdida renal inapropiada. FEMg &lt; 2% indica una manipulación renal adecuada.</p>
Concentración de $Mg^{2+}$ en glóbulos rojos	Revela estado (deficiencia o exceso)	Individual	Responde a la restricción, disminución patológica o la suplementación de $Mg^{2+}$ . Puede ser más precisa que las medidas de suero.	Se debe tener cuidado de no hemolizar la muestra de sangre. Se desconoce si refleja las reservas corporales	<p>Método de ensayo de elección: espectrofotometría de absorción atómica.</p> <p>Rango de referencia 1.65–2.65 mmol / L</p> <p>La prueba no está disponible comercialmente</p>
Concentración de $Mg^{2+}$ de células mononucleares en sangre	Revela estado de deficiencia	Individual	Se ha utilizado en la deficiencia experimental de $Mg^{2+}$ en humanos y en poblaciones de pacientes.	Puede ser más precisa que las medidas de suero.	La prueba no está disponible comercialmente.

Concentración de magnesio ionizado en suero ( $iMg^{2+}$ )	Revela estado (deficiencia o exceso)	Individual	Responde a la restricción severa de $Mg^{2+}$ , la disminución patológica o la suplementación.	Sondas de electrodo selectivas de iones susceptibles a la interferencia de $Ca^{2+}$ , cationes lipofílicos y tiocianato en la sangre. Se desconoce si refleja las reservas corporales.	Los electrodos selectivos de iones pueden medir $Mg^{2+}$ ionizado (70% del Mg total) en suero, plasma y sangre total. Rango de referencia: 0,55–0,75 mmol / L.
Concentración de $Mg^{2+}$ en células bucales	Revela estado (deficiencia o exceso)	Individual	Relativamente nuevo. Pocos datos de ensayos aleatorizados	Se desconoce si refleja las reservas corporales	Método de ensayo aún por validar. Hay kits comerciales disponibles.
Prueba de retención de carga de $Mg^{2+}$	Revela estado (deficiencia)	Individual	Basado en recolección de orina de 24 horas y capacidad para administrar sulfato de magnesio IV.	Invasivo y engorroso. Los valores se correlacionan bien con el $Mg^{2+}$ óseo, pero aún no se ha demostrado que se correlacionen con otras medidas de $Mg^{2+}$ , como los niveles sanguíneos en suero o plasma.	Existen protocolos estándar. Basado en la cantidad de $Mg^{2+}$ retenido después de la infusión de 15 mmol durante un período de 4 horas.  <20% de retención - estado de $Mg^{2+}$ normal > 20 y <50% - estado límite de $Mg^{2+}$ deficiente > 50% - estado de $Mg^{2+}$ deficiente

Tabla extraída de Costello y Nielsen (2017).  $Mg^{2+}$ : magnesio;  $Ca^{2+}$ : calcio.

Cuando la ingesta dietética de  $Mg^{2+}$  es baja, el porcentaje de  $Mg^{2+}$  absorbido intestinalmente aumenta, disminuye la cantidad excretada en la orina y se utilizan las reservas óseas, por lo que la respuesta compleja del cuerpo para mantener la homeostasis del  $Mg^{2+}$  dificulta tener indicadores adecuados del estado de  $Mg^{2+}$  corporal. Para obtener una evaluación válida del estado de  $Mg^{2+}$ , Costello y Nielsen (2017) proponen la determinación combinada de la concentración de  $Mg^{2+}$  en suero, la excreción de  $Mg^{2+}$  en orina de 24 horas y la ingesta de  $Mg^{2+}$  en la dieta.

Debido a las dificultades en la detección de hipomagnesemia, se ha propuesto, como una medida más sensible, la medición de las concentraciones de  $iMg^{2+}$  en sangre total de la ingesta oral aguda de  $Mg^{2+}$  en comparación con el  $Mg^{2+}$  total en suero y orina (Zhan *et al.*, 2020). Se han encontrado buenas relaciones entre  $iMg^{2+}$  y el  $Mg^{2+}$  sérico total en poblaciones adultas sanas. Sin embargo, el  $Mg^{2+}$  sérico total parece ser un predictor débil de hipomagnesemia en pacientes hospitalizados o críticamente enfermos (Wallace, 2020).

La concentración sérica normal de  $Mg^{2+}$  se encuentra entre 1.7-2.4 mg/dL (0.74 a 0.99 mM) (Pham *et al.*, 2014); si la concentración de  $Mg^{2+}$  sérico es  $<0.7$  mM, se define como hipomagnesemia. De acuerdo a Liu y Dudley Jr. (2020), la hipomagnesemia leve a moderada ocurre cuando el  $Mg^{2+}$  sérico está entre 0.5–0.69 mM (1.20–1.88 mg/dL) y la hipomagnesemia severa es cuando el  $Mg^{2+}$  sérico  $<0.5$  mM.

## **5. Magnesio y estrés oxidante**

La deficiencia moderada o subclínica de  $Mg^{2+}$  prepara a las células fagocíticas para la liberación de citocinas proinflamatorias que conducen a estrés inflamatorio y oxidante crónico (Nielsen, 2018). Además, un estado de hipomagnesemia eleva los niveles de neuropéptidos proinflamatorios como la sustancia P (SP), el cual provoca una respuesta de estrés sistémico a través de vías neuroendocrinológicas, desencadenando la activación del síndrome de inflamación crónica de bajo grado (Shahi *et al.*, 2019). También existe una fuerte relación entre la deficiencia de  $Mg^{2+}$ , el aumento del estrés oxidante (desequilibrio en la producción de especies reactivas de oxígeno [ROS]) y el síndrome metabólico, lo cual sugiere que la inflamación y el

estrés oxidante pueden estar relacionados con la hipomagnesemia y el síndrome metabólico (Shahi *et al.*, 2019). Se sabe que el tejido adiposo, frecuentemente presente en abundancia en estos padecimientos, produce factores proinflamatorios como la IL-6 que mantienen al paciente en un estado de inflamación crónica; aunado a la hipomagnesemia asociada, las células se encuentran en estrés oxidante (Nielsen, 2010).

Se han identificado varios transportadores y canales de  $Mg^{2+}$  en diferentes órganos (tejidos) que regulan la entrada y salida de  $Mg^{2+}$  a través de la membrana plasmática o mitocondrial, incluyendo el canal TRPM6 y TRPM7 (principalmente para la entrada de  $Mg^{2+}$ ), la familia portadora de soluto 41 A1 y 41 A2 (SLC41A1 y SLC41A2) para salida de  $Mg^{2+}$ , y el transportador de magnesio 1 (MagT1) para entrada de  $Mg^{2+}$  (Quamme, 2008; Rios *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020) (Tabla 6).

Tabla 6. Transportadores y canales de magnesio.

<b>Transportador</b>	<b>Función</b>	<b>Órgano/tejido</b>
Canales de potencial receptor transitorio de melastatina 6 (TRPM6, del inglés <i>transient receptor potential melastatin channels 6</i> )	Reabsorción renal y gastrointestinal Regulación del $Mg^{2+}$ total del cuerpo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Túbulos renales</li> <li>• Intestinos</li> </ul>
Canales de potencial receptor transitorio de melastatina 7 (TRPM7, del inglés <i>transient receptor potential melastatin channels 7</i> )	Viabilidad celular y es el canal más selectivo a $Mg^{2+}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ubicuo</li> <li>• Células vasculares del músculo liso</li> <li>• Cardiomiocitos</li> <li>• Túbulos renales</li> <li>• Pulmones</li> <li>• Hígado</li> <li>• Cerebro</li> </ul>
Acarreador de solutos de la familia 41, miembro 1 (SLC41A1, del inglés <i>solute carrier family 4, member 1</i> )	Transporte general de cationes divalentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corazón</li> <li>• Riñón</li> </ul>

Acarreador de solutos de la familia 41, miembro 2 (SLC41A2, del inglés <i>solute carrier family 41, member 2</i> )	Transportador general de cationes divalentes, excepto $\text{Ca}^{2+}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riñón</li> </ul>
Acarreador de solutos de la familia 41, miembro 3 (SLC41A3, del inglés <i>solute carrier family 41, member 3</i> )	Salida mitocondrial de $\text{Mg}^{2+}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membrana mitocondrial externa</li> </ul>
Proteína mitocondrial de RNA splicing 2 (Mrs2, del inglés <i>mitochondrial RNA splicing 2 protein</i> )	Entrada mitocondrial de $\text{Mg}^{2+}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membrana mitocondrial interna</li> </ul>
Transportador de magnesio 1 (MagT1, del inglés <i>magnesium transporter 1</i> )	Transportador específico de $\text{Mg}^{2+}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células del DCT ubicua en membrana celular</li> </ul>

Datos recopilados de Quamme (2008), de Baaij *et al.* (2015), Rios *et al.* (2020) y Tan *et al.* (2020).  $\text{Mg}^{2+}$ : magnesio;  $\text{Ca}^{2+}$ : calcio.

La desregulación de estos transportadores y canales de  $\text{Mg}^{2+}$  es causa y contribuye a la homeostasis perturbada de  $\text{Mg}^{2+}$ . De acuerdo al estado de  $\text{Mg}^{2+}$  en suero, estos transportadores pueden activarse o inactivarse (Tan *et al.*, 2020). Algunas enfermedades inflamatorias se caracterizan por la deficiencia de  $\text{Mg}^{2+}$ . Entre estas enfermedades se encuentran la diabetes, el asma, la preeclampsia, la aterosclerosis, el daño cardíaco y la artritis reumatoide (Shahi *et al.*, 2019; Tan *et al.*, 2020; Cena y Chieppa, 2020).

El consumo y estado deficiente de  $\text{Mg}^{2+}$  se ha asociado con el aumento del estrés oxidante y la disminución de antioxidantes (Wiles *et al.*, 1997; Nielsen *et al.*, 2007; Nielsen, 2010; Shahi *et al.*, 2019), especialmente en padecimientos asociados a inflamación crónica de bajo grado y a la producción de ROS, como es el caso de la obesidad y otras comorbilidades. El tejido adiposo es considerado como promotor de la producción excesiva de ROS, las cuales contribuyen a la peroxidación de los lípidos (Morais *et al.*, 2017b). Por ejemplo, en un estudio en mujeres obesas con dietas deficientes en  $\text{Mg}^{2+}$  se observó un aumento en la peroxidación lipídica como resultado del estrés oxidante y se correlacionó negativamente con la concentración de  $\text{Mg}^{2+}$  en los eritrocitos (Morais *et al.*, 2017a).

De acuerdo con la revisión de Beltrán-García *et al.* (2020), los pacientes con COVID-19 que se encuentran en estado crítico tienen manifestaciones clínicas típicas de shock y coagulación anormal. Esto coincide con las manifestaciones observadas en la disfunción de la microcirculación, dado que la angiotensina II (Ang II) es un potente vasoconstrictor que genera elevación de la presión arterial al no haber enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) disponible para inducir vasodilatación (debido a la infección viral). Además, la Ang II activa la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (NOX), lo que deriva en la generación del estrés oxidante (formación de ROS). El estrés oxidante afecta al sistema inmunológico, alterando la respuesta inflamatoria. Un mecanismo similar se observa derivado de la hipomagnesemia: en las mitocondrias, debido a un flujo reverso de  $Mg^{2+}$  como parte de la homeostasis ante su deficiencia intracelular, se interrumpe la cadena de transporte de electrones y aumenta la producción de ROS alterando la respuesta inflamatoria y de las células del sistema inmunitario. Además, debido a la baja disponibilidad de  $Mg^{2+}$  disminuye la producción de enzimas antioxidantes (Touyz, 2008; Li *et al.*, 2011; Beltrán-García *et al.*, 2020; Liu y Dudley Jr., 2020).

La buena noticia es que, ante esta respuesta alterada del sistema inmunitario debido a la hipomagnesemia, se ha observado que con una suplementación de  $Mg^{2+}$  hay una disminución de los biomarcadores inflamatorios inicialmente elevados. Estos resultados favorables y alentadores sugieren que el uso del  $Mg^{2+}$  como agente inmunomodulador, regulador de la inflamación y padecimientos asociados, previniendo de esta forma el desarrollo de un cuadro severo de hiperinflamación (Beltrán-García *et al.*, 2020; Liu y Dudley Jr., 2020; Tan *et al.*, 2020). En la Tabla 7 se presenta el efecto de la suplementación con  $Mg^{2+}$  en los padecimientos asociados a la deficiencia de este y a la inflamación.

Tabla 7. Enfermedades asociadas a deficiencia de magnesio y el efecto de la suplementación.

Estudio de enfermedad asociada	Suplementación	Resultados	Ref.
Hipertensión (suplementación efectiva asociada a deficiencia)	<p>Pacientes hipertensos sin complicaciones con función renal normal de 20-65 años, suplementación por 3 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrocloruro de aspartato de magnesio oral (20 mmol <math>Mg^{2+}</math> elemental / día)</li> </ul>	<p>No hubo cambios significativos en la presión sistólica, diastólica o en la presión arterial media. Se llegó a la conclusión de que la suplementación con <math>Mg^{2+}</math> solamente es efectiva cuando existe deficiencia de <math>Mg^{2+}</math>.</p>	Zemel <i>et al.</i> (1990)
Arritmias ventriculares	<p>Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable secundaria a enfermedad arterial coronaria de 42-73 años, tratamiento por 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloruro de magnesio (15.8 mmol de <math>Mg^{2+}</math> por día)</li> </ul>	<p>La ingesta oral de <math>Mg^{2+}</math> disminuyó la frecuencia de arritmias ventriculares asintomáticas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica, además de disminuir la presión arterial media.</p>	Bashir <i>et al.</i> (1993)
Hipertensión	<p>Pacientes con hipertensión primaria leve a moderada sin complicaciones de 36-65 años, tratamiento por 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Óxido de magnesio (600 mg <math>Mg^{2+}</math> al día distribuido en 3 ingestas)</li> </ul>	<p>El <math>Mg^{2+}</math> oral redujo la presión arterial diastólica, sistólica y media, con aumento del <math>Mg^{2+}</math> intracelular y disminución de sodio intracelular.</p>	Sanjuli ani <i>et al.</i> (1996)
Estrés inflamatorio, y enfermedades cardiovasculares	<p>Ratas viejas suplementadas con 3,200 mg/kg de <math>Mg^{2+}</math></p>	<p>El <math>Mg^{2+}</math> dietético puede ser un potente modulador del equilibrio del estrés oxidante con consecuencias sobre la inflamación y los marcadores de oxidación de lípidos para enfermedades cardiovasculares.</p>	Blach e <i>et al.</i> (2006)
Preeclampsia	<p>Mujeres preeclámpticas severas nulíparas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia con dosis de carga de 4 g sulfato de magnesio (<math>MgSO_4</math>) por vía intravenosa durante</li> </ul>	<p>El tratamiento con <math>MgSO_4</math> mostró una reducción significativa en el nivel de peroxidación lipídica, así como de la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos de mujeres preeclámpticas. después de la terapia.</p>	Abad <i>et al.</i> (2010)

	30 min seguida de una dosis de mantenimiento de 1g / h.		
Función endotelial	Ancianos diabéticos ( $\geq 65$ años), tratamiento durante 1 mes. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementación diaria con 4.5 g pidolato de Mg que corresponde a 368 mg <math>Mg^{2+}</math>/ día</li> </ul>	La suplementación con pidolato de Mg resultó en una mejora significativa de la función endotelial de la arteria braquial en pacientes diabéticos de edad avanzada.	Barbaggio <i>et al.</i> (2010)
Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	Co-suplementación <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 mg de óxido de magnesio</li> <li>• 220 mg de sulfato de zinc</li> </ul>	Efectos beneficiosos <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Disminuyó la proteína C reactiva de alta sensibilidad en suero (hs-CRP)</li> <li>2) Redujo la concentración de carbonilo proteico (PCO)</li> <li>3) Redujo la expresión génica de la interleucina 1 (IL-1)</li> <li>4) Disminuyó el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>)</li> <li>5) Aumentó la capacidad antioxidante total en plasma (TAC)</li> </ol>	Afshar Ebrahimi <i>et al.</i> (2018)
Estrés inflamatorio y respuesta inflamatoria exacerbada.	Adultos mayores diagnosticados con COVID-19, suplementación DMB: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000 UI/día de vitamina D (oral)</li> <li>• 150 mg/día de <math>Mg^{2+}</math> (oral)</li> <li>• 500 <math>\mu g</math>/día de vitamina B12 (oral)</li> </ul>	Los pacientes tratados con DMB tenían significativamente menos probabilidades de requerir oxigenoterapia, o ir a UCI.	Tan <i>et al.</i> (2020)
Prediabetes	Ingestión de agua de aguas profundas que contenga grandes cantidades de $Mg^{2+}$ natural en adultos entre 19 y 70 años, sin antecedentes de diabetes mellitus	Mejorar los parámetros de sensibilidad a la insulina y los perfiles de lípidos en pacientes con prediabetes.	Ham y Shon (2020)

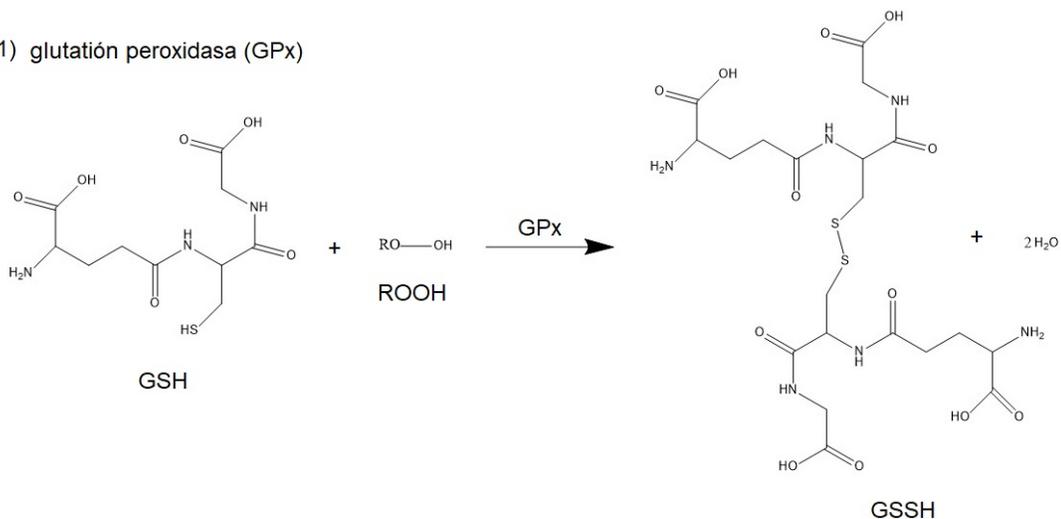
### **5.1. La síntesis de glutatión es dependiente de Mg<sup>2+</sup>**

El estrés oxidante tiene un papel importante en el desarrollo de la patogenia de enfermedades crónico-inflamatorias. El Mg<sup>2+</sup> participa como antioxidante indirecto al ser cofactor de enzimas que mitigan efectos del estrés oxidante en la estabilización de la membrana celular (Abad *et al.*, 2015; Morais *et al.*, 2017b). Existe evidencia que asocia la deficiencia de Mg<sup>2+</sup> con el aumento del estrés oxidante y de la tormenta de citocinas debido a la alteración (disminución) de las defensas antioxidantes (Minnich *et al.*, 1971; Hsu *et al.*, 1982; Wiles *et al.*, 1997; DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

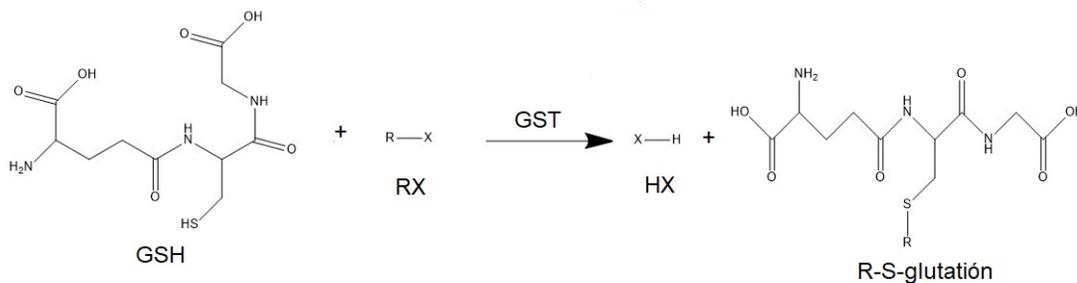
El glutatión (GSH) es un tripéptido no proteico formado por glicina, cisteína y glutamato y se encuentra de forma ubicua (citosol, mitocondrias, peroxisomas, matriz celular nuclear y retículo endoplásmico) y es producido intracelularmente en el citosol (Franco y Cidlowski, 2009; Oestreicher y Morgan, 2019). El GSH tiene múltiples funciones biológicas importantes, las cuales incluyen el mantenimiento del estado óxido-reducción celular normal y de las funciones antioxidantes debido a la reducción de ciertas ROS como el peróxido de hidrógeno (Meister, 1988; Zhang *et al.*, 2005; Oestreicher y Morgan, 2019), por lo que el GSH es un antioxidante intracelular importante para la regulación del estado óxido-reducción y señalización celular (Franco y Cidlowski, 2009; Oestreicher y Morgan, 2019). Además, se ha descrito al GSH como un antioxidante intracelular que puede maximizar la actividad de los demás antioxidantes (Ige *et al.*, 2016).

Las enzimas antioxidantes involucradas en el equilibrio óxido-reducción del GSH (Figura 8) son: glutatión peroxidasa (GPx; EC 1.11.1.9), glutatión S-transferasa (GST; EC 2.5.1.18) y glutatión reductasa (GR; EC 1.8.1.7, regeneradora de GSH a partir de glutatión disulfuro [GSSG]) (Meister, 1988; BRENDA, 2020a; BRENDA, 2020b; BRENDA, 2020c).

1) glutatión peroxidasa (GPx)



2) glutatión S-transferasa (GST)



3) glutatión reductasa (GR)

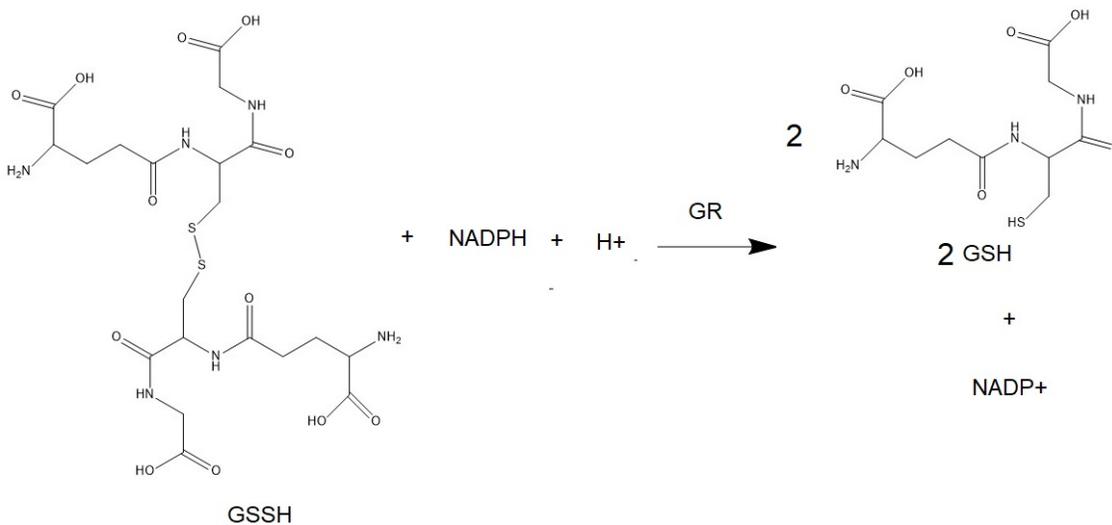


Figura 8. Enzimas antioxidantes que involucran glutatión en la reacción. GSH: glutatión; GSSH: glutatión disulfuro; ROOH: peróxido. Elaboración propia.

La disminución de GSH debido a concentraciones insuficientes de  $Mg^{2+}$  a causa de su deficiencia aguda se presenta con relativa frecuencia (Minnich *et al.*, 1971; Hsu *et al.*, 1982; Wiles *et al.*, 1997). Se sabe que las enzimas que catalizan la reacción de biosíntesis del GSH (Figura 9),  $\gamma$ -glutamil-cisteína ligasa (GCL, EC 6.3.2.2) y glutatión sintetasa (GS, EC 6.3.2.2), son completamente dependientes del ATP y requieren de  $Mg^{2+}$  como cofactor (Minnich *et al.*, 1971; BRENDA, 2021a; BRENDA, 2021b).

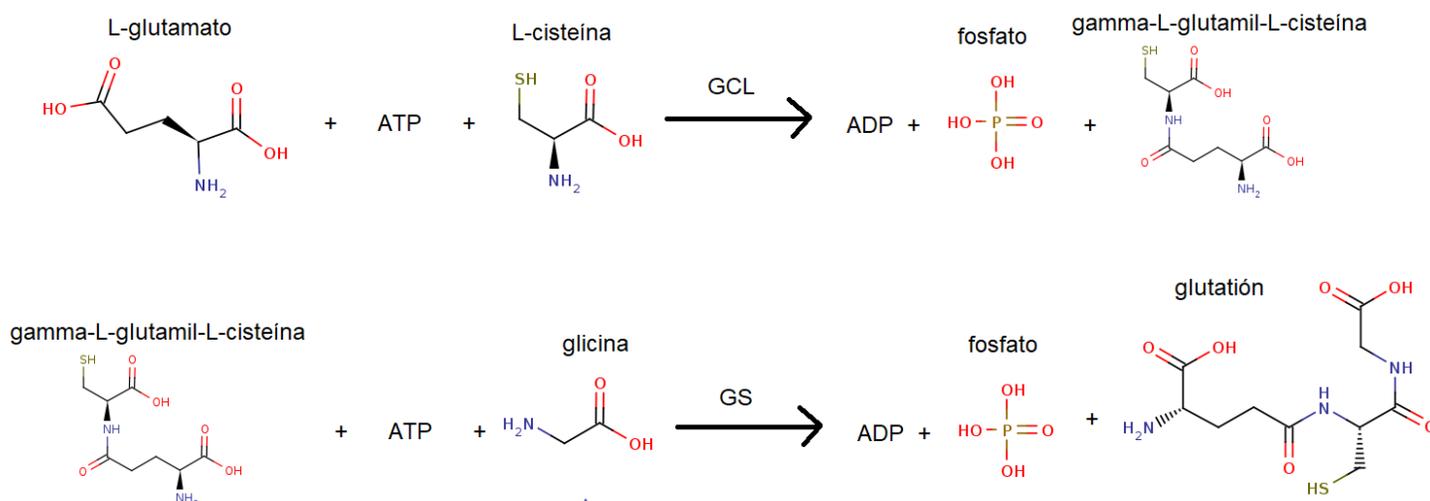


Figura 9. Biosíntesis de glutatión. GCL:  $\gamma$ -glutamil-cisteína ligasa; GS: glutatión sintetasa; ATP: adenosín trifosfato ADP: adenosín difosfato. Modificada de BRENDA (2021a) y BRENDA (2021b).

Se ha informado que, además de las enzimas GCL y la GS, el  $Mg^{2+}$  es necesario para el funcionamiento correcto de la enzima  $\gamma$ -glutamil-transpeptidasa (GGT; EC 2.3.2.2), ya que el  $Mg^{2+}$  funciona como activador de esta enzima en algunas especies (Zhang *et al.*, 2005; Ige *et al.*, 2016; BRENDA, 2021c). La GGT también participa en la síntesis de GSH, al descomponer el GSH extracelular para generar precursores de GSH que puedan ingresar a la célula (Zhang *et al.*, 2005; BRENDA, 2021c). Uno de los aminoácidos suministrados por la GGT es la cisteína, el sustrato limitante para la biosíntesis de GSH (Zhang *et al.*, 2005).

Por otro lado, la deficiencia de  $Mg^{2+}$  también afecta de manera indirecta a la enzima GR ya que esta enzima requiere de NADPH proveniente de la ruta de las

pentosas fosfato la cual requiere de  $Mg^{2+}$ . De esta manera, la deficiencia del nutrimento afecta la regeneración de GSH (Wiles *et al.*, 1997; BRENDA, 2020c).

Ige *et al.* (2016) publicaron un estudio en el cual se investigó el efecto del tratamiento oral con  $Mg^{2+}$  de ratas diabéticas (se les indujo la diabetes con aloxano) sobre el sistema antioxidante del GSH (GSH total, GSH reducido y GP) y se observó que el tratamiento con  $Mg^{2+}$  ayudó a mantener los niveles de GSH intracelular debido a que aumentó la concentración de GSH reducido en todos los ratones tratados con  $Mg^{2+}$ .

En otro estudio publicado en 2020, Mohammadi *et al.* informaron que el sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) administrado por vía intraperitoneal, disminuyó significativamente los daños por estrés oxidante causados por una hipoxia inducida en cerebros de ratón, además de mejorar la función mitocondrial y aumentar el contenido de GSH en las mitocondrias en comparación con los controles (sin administración de  $Mg^{2+}$ ). El  $MgSO_4$  también resultó efectivo como tratamiento de la preeclampsia, promoviendo significativamente la producción de GSH y suprimiendo de este modo la producción de ROS (Kawasaki *et al.*, 2019).

Como se ha descrito en este apartado, el  $Mg^{2+}$  es de suma importancia para la biosíntesis y mantenimiento del GSH (Minnich *et al.*, 1971; Hsu *et al.*, 1982; Mills *et al.*, 1986; Wiles *et al.*, 1997; Mohammadi *et al.*, 2020). La deficiencia de  $Mg^{2+}$  representa un factor de riesgo para el mantenimiento de un estado oxido-reducción óptimo, lo que deriva en el desarrollo del estrés oxidante. Esto tiene implicaciones graves cuando se trata de una situación crónica; como resultado, se provoca peroxidación lipídica que causa disfunción celular general (Wiles *et al.*, 1997), la cual se refleja en los tejidos y como enfermedades asociadas a la inflamación y al estrés oxidante (p.ej. diabetes e hipertensión). A largo plazo, la dieta deficiente de  $Mg^{2+}$  aumenta la apoptosis celular, disminuye la actividad de GPx (por lo que hay mayor peroxidación lipídica) y conduce a un mayor desgaste en los tejidos envejeciéndolos para finalmente derivar en muerte prematura (Martin *et al.*, 2008).

## 6. Magnesio y sistema inmunológico

Como ya se mencionó anteriormente, el  $Mg^{2+}$  es cofactor en numerosas reacciones enzimáticas vitales para las vías metabólicas, las cuales incluyen síntesis de ADN, de ARN, de proteínas y de ATP, además de la producción y almacenamiento de energía celular mediante glucólisis. Todas estas son reacciones necesarias para activación del sistema inmune, ya que están involucradas en señalización, producción de ácidos nucleicos y síntesis de proteínas inmunomoduladoras (de Baaij *et al.*, 2012; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Gröber *et al.*, 2015).

La ingestión de alimentos ricos en vitaminas y minerales puede promover el óptimo funcionamiento del sistema inmunológico; estos efectos se observan especialmente en personas con deficiencia de estos micronutrientes (Alkhatib, 2020). En los procesos inmunoinflamatorios, cuando existe deficiencia de  $Mg^{2+}$  se observa la disminución de respuestas inmunitarias específicas (Dominguez *et al.*, 2021). La deficiencia clínica de  $Mg^{2+}$  debido a la baja ingesta dietética es poco común en personas sanas, ya que los niveles de  $Mg^{2+}$  son regulados por el riñón y se limita la excreción urinaria durante deficiencia. Se ha demostrado que la deficiencia subclínica de  $Mg^{2+}$  es una ocurrencia más común en poblaciones sanas y se asocia con el aumento de inflamación crónica de bajo grado. Algunos marcadores de disfunción endotelial e inflamación sistémica como la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y la PCR, entre otras, tienen relaciones inversas con una ingesta baja de  $Mg^{2+}$  (Wallace, 2020; Dominguez *et al.*, 2021).

Se ha observado la relación inversa de la suplementación con  $Mg^{2+}$  con los niveles circulantes de PCR, un indicador de inflamación aguda o crónica. La suplementación con  $Mg^{2+}$  reduce significativamente la PCR sérica, observándose mayor efecto en individuos con estado inflamatorio elevado (Mazidi *et al.*, 2018). El  $Mg^{2+}$  tiene efecto de "bloqueo de los canales de  $Ca^{2+}$ ", ya que inhibe la entrada de  $Ca^{2+}$ , en células inmunocompetentes, esto limita la activación de factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), la producción de citocinas y la inflamación sistémica resultante. La activación de NF- $\kappa$ B tiene efecto sobre la producción de citocina proinflamatoria IL-6 (Wallace, 2020).

## 7. Generalidades de COVID-19

La COVID-19 es una nueva enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, considerado altamente contagioso, que se propaga rápidamente y que evoluciona continuamente debido a errores cometidos en la replicación (Liu *et al.*, 2020b). El virus SARS-CoV-2 se ha identificado como un betacoronavirus envuelto de ARN monocatenario, de sentido positivo, esférico o pleomórfico de la familia Coronaviridae y el orden Nidovirales. El genoma es de 30 Kb, consta de una región no codificante en el extremo 5', una región codificadora 1a/b de marco de lectura abierta (ORF, del inglés *open reading frame*), una región **s** que codifica la glicoproteína de pico (proteína S), una región **e** que codifica la proteína de la envoltura (proteína E), una región **m** que codifica la proteína de membrana (proteína M), una región **n** que codifica la proteína de la nucleocápside (proteína N) y una región no codificante -3' terminal (Iotti *et al.*, 2020; Yang y Wang, 2020).

La proteína estructural S puede unirse específicamente al receptor de la célula huésped, y esta es la proteína clave para que los virus invadan las células susceptibles. El virus SARS-CoV-2 tiene un sitio de escisión para furina (enzima que separa 2 fragmentos de proteína activándolos) que se encuentra en el límite de las subunidades S1/S2 de la proteína S, este sitio puede mejorar la capacidad de internalización del virus y se ha observado en virus altamente patógenos (Liu *et al.*, 2020a).

Las proteínas M y E participan en la formación de la envoltura del virus, mientras que la proteína N participa en el ensamblaje del virus (Iotti *et al.*, 2020; Yang y Wang, 2020). Los coronavirus no son nuevos, sin embargo, comúnmente se encuentran en animales con poca interacción con humanos. Los coronavirus generalmente causan infecciones leves a moderadas del tracto respiratorio superior e infecciones gastrointestinales con menor frecuencia. Tres coronavirus han causado enfermedades graves e incluso fatales, el SARS-CoV, el Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)-CoV y el brote actual de COVID-19 que surgió a fines de 2019 (Wallace, 2020; Yang y Wang, 2020).

El virus SARS-CoV-2 tiene un período de incubación de 1 a 14 días, con un promedio de 3 a 7 días. Durante los primeros días de infección no se observan síntomas o únicamente se presentan manifestaciones leves (Iotti *et al.*, 2020; Yang y Wang, 2020). La principal fuente de infección son los pacientes con COVID-19, los cuales pueden presentar síntomas como tos seca, fiebre, fatiga, dolor de garganta, diarrea y otras complicaciones. La principal vía de transmisión que se ha descrito son las gotitas respiratorias, también pueden infectarse las personas al entrar en contacto con artículos contaminados con gotitas respiratorias, el virus puede ingresar por ojos, nariz y boca (Yang y Wang, 2020).

Se ha observado que, ante diversas comorbilidades, la probabilidad de presentar un cuadro infeccioso exacerbado es mayor. Las mujeres con COVID-19 generalmente tienen más probabilidades de mejorar y ser dadas de alta en comparación con los pacientes masculinos (Alamdari *et al.*, 2020). Jin *et al.* (2020) informaron que el número de pacientes hombres fallecidos es 2.4 veces mayor que el de mujeres. También de manera retrospectiva se ha observado un predominio en la incidencia de COVID-19 en los pacientes masculinos, lo que sugiere que los hombres tienen mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 que las mujeres. Los hombres mayores (>50 años), particularmente aquellos con comorbilidades, pueden tener mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 grave (Chen *et al.*, 2020; Jin *et al.*, 2020).

La epidemiología descrita hasta el momento, sugiere que el 81% de las personas infectadas presentan síntomas leves, el 14% de la población infectada requiere hospitalización por síntomas graves y el restante 5% requiere de ventilación asistida al encontrarse en un estado crítico (Liu *et al.*, 2020a).

### **7.1. Respuesta inmune**

El SARS-CoV-2 puede contribuir a activar el sistema inmunológico de forma exacerbada, así como a aumentar la inflamación, por lo cual es muy probable que las personas con una respuesta inmunitaria deficiente o baja se vean afectadas por la enfermedad COVID-19 (Arshad *et al.*, 2020). La infección por SARS-CoV-2 se asocia con estrés oxidante, con el aumento de mediadores proinflamatorios, la

producción de citocinas y muerte celular, lo cual se relaciona con complicaciones cardíacas, arritmias, así como respiratorias, que se presentan en la enfermedad (Alamdari *et al.*, 2020; de las Heras *et al.*, 2020). El fallo respiratorio o insuficiencia respiratoria por síndrome respiratorio agudo grave (SARS, del inglés *severe acute respiratory syndrome*) es la principal causa de mortalidad observada en pacientes diagnosticados con la COVID-19 (Ruan *et al.*, 2020).

El receptor celular humano predominante para el virus es la ACE2, siendo la proteína S de SARS-CoV-2 la que se une a la enzima (Figura 10). La ACE2 se expresa de forma ubicua y está presente en células epiteliales en la lengua principalmente y en la mucosa de la cavidad oral, siendo la vía de acceso del virus al huésped (Xu *et al.*, 2020). La enzima también se expresa en células epiteliales pulmonares, intestinales, del riñón y vasculares (en vasos sanguíneos), lo que explica en parte las complicaciones frecuentes como arritmias, miocardiopatía, tromboembolismo y embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia y formación de coágulos arteriales ante infección grave por COVID-19 (Ciaglia *et al.*, 2020; Iotti *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020b; Wallace, 2020; DiNicolantonio y O'Keefe, 2021). La ACE2 participa como receptor de virus del tipo del SARS. Dado que hay grandes cantidades de receptores ACE2 en los riñones y en los pulmones, el COVID-19 puede afectar al riñón como otro objetivo importante (Alamdari *et al.*, 2020). Aproximadamente el 5% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 desarrollan hipercitocinemia (liberación muy rápida y abundante de citocinas en sangre), lo que deteriora rápidamente al paciente y agrava el cuadro clínico en el cual puede ocurrir insuficiencia multiorgánica fatal (Iotti *et al.*, 2020). La enfermedad de COVID-19, además de tener efectos sistémicos importantes en el sistema inmunológico, los tiene también a nivel cardiovascular debido a la tormenta de citocinas, lo que aumenta la permeabilidad epitelial, induciendo vasoconstricción y trombogénesis.

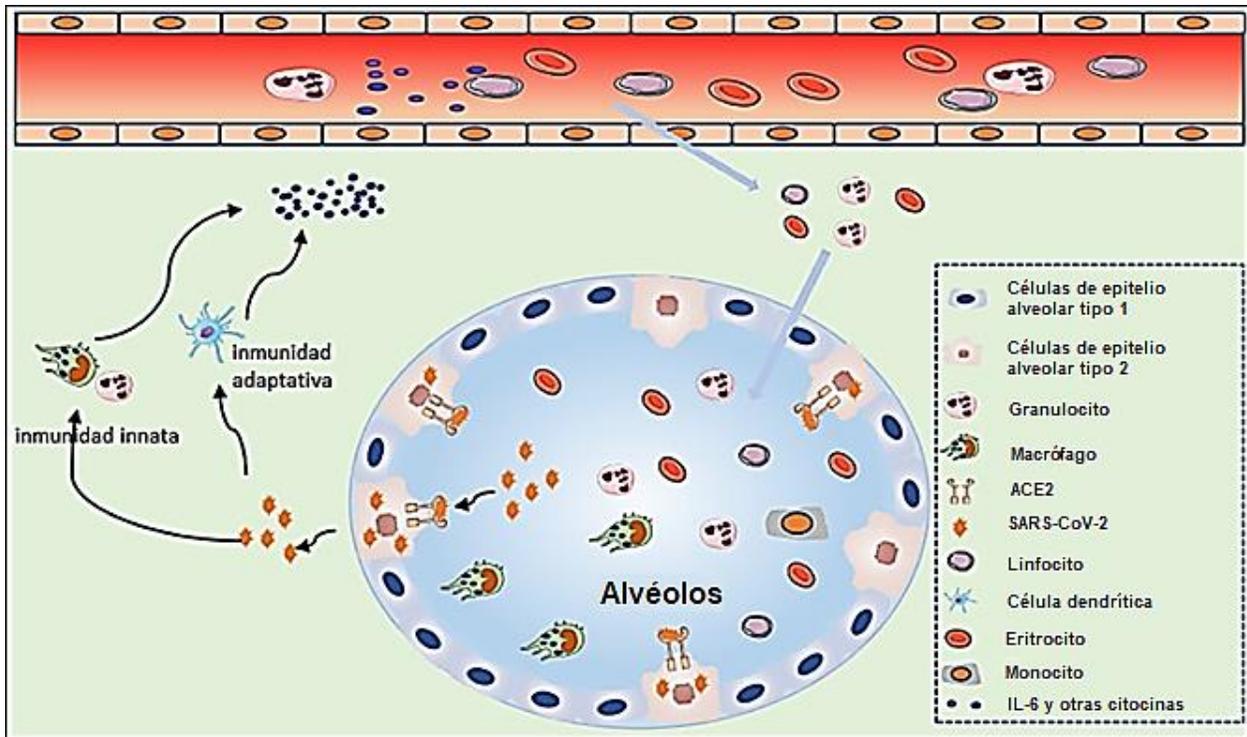


Figura 10. Células epiteliales alveolares infectadas a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave; ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; IL-6: interleucina 6. Se describe la liberación del virus por aumento en permeabilidad de la célula, activando así SARS-CoV-2 el sistema inmunológico innato y adaptativo. Los cuales, aparte del papel antiviral, promueven directa o indirectamente la secreción de citocinas inflamatorias. Imagen tomada y traducida de Zhang *et al.* (2020).

Considerando la vía de ingreso como la cavidad oral, el virus continúa con su posible ruta de infección a otros órganos como pulmón y órganos gastrointestinales debido a la alta expresión de ACE2 en las células alveolares tipo II del pulmón y las células epiteliales del esófago superior (Xu *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). En un cuadro severo de COVID-19, los efectos de embolia se localizan como enfermedad respiratoria, derivando en insuficiencia respiratoria (Wallace, 2020). La ACE2 cataliza la hidrólisis de la Ang II en angiotensina 1-7, un vasodilatador (Liu *et al.*, 2020a). La angiotensina II aumenta las citocinas y las quimiocinas y ejerce un efecto proinflamatorio sobre los leucocitos, las células endoteliales y las células del músculo liso vascular (Dandona *et al.*, 2007). La liberación de citocinas de leve a grave entre los pacientes con COVID-19 aumenta las tasas de morbilidad y

mortalidad; por ello se ha prestado especial atención a este aumento de citocinas, así como al proceso inflamatorio (Wallace, 2020).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) está formado por dos ejes, un eje antioxidante, el cual está constituido por la ACE2 y el receptor angiotensina 1-7 (Ang1-7/Mas), y un eje prooxidante compuesto por ACE y el receptor de Ang II / AT<sub>1</sub> (de las Heras *et al.*, 2020) (Figura 11). Los efectos de la Ang II están mediados por los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT<sub>1</sub>), e incluyen la vasoconstricción y la inflamación, que se oponen a las mediadas por los receptores de angiotensina II tipo 2 (AT<sub>2</sub>), que incluyen la liberación de óxido nítrico (NO), un vasodilatador antiinflamatorio que también reduce la agregación plaquetaria y puede facilitar la acción de la insulina. Estos receptores AT<sub>2</sub> son menos abundantes en el adulto sano (Dandona *et al.*, 2007).

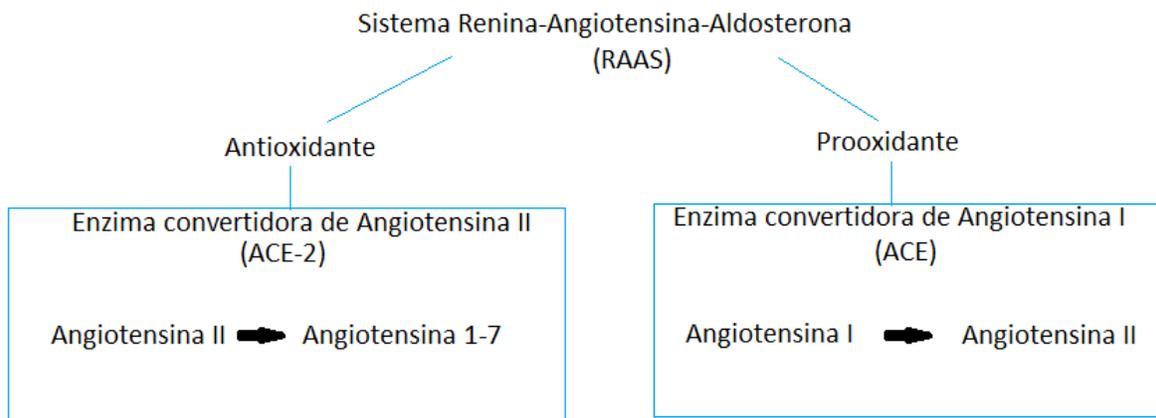


Figura 11. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Eje prooxidante y antioxidante. Elaboración propia.

Debido a que la inhibición (por presencia del virus) de ACE2 aumenta la angiotensina II, se observan efectos proinflamatorios, como lo es el aumento en NOX. La NOX es una enzima clave en la producción de ROS como se observa en la Figura 12. De esta manera, la presencia del virus también causa un aumento en las ROS, así como la fosforilación del inhibidor-κB (IκB) y NF-κB, y citocinas inflamatorias como TNF-α, IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)

conocida de igual forma como ligando de quimiocinas 2 (CCL2), etc. También se observan disminuciones en la biodisponibilidad de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y NO (Dandona *et al.*, 2007; Wallace, 2020).

#### NADPH oxidasa

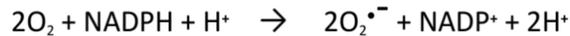


Figura 12. Reacción catalizada por la NADPH oxidasa. Tránsito de un electrón de NADPH a  $\text{O}_2$  catalizada por NADPH oxidasa produciendo la especie reactiva de oxígeno anión superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ).  $\text{O}_2$ : oxígeno molecular; NADPH: nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato. Elaboración propia.

Un hallazgo constante en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es la linfopenia (número más bajo de lo normal de linfocitos en sangre), que se produce en >80% de los pacientes (Liu *et al.*, 2020a), indicando un deterioro del sistema inmunitario durante el curso de la infección, además de niveles disminuidos significativamente en células T CD4+, células T CD8+, células B y las células asesinas naturales (células NK, del inglés *natural killer*) en comparación con personas sanas (Chen *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Dominguez *et al.*, 2021).

En casos de deficiencia de  $\text{Mg}^{2+}$  provocados experimentalmente, se estimula la respuesta inmune innata de tal forma que los macrófagos y neutrófilos de animales deficientes en  $\text{Mg}^{2+}$  son hipersensibles a diversos estímulos, similar a la respuesta inflamatoria exacerbada observada en la enfermedad de COVID-19 (Maier *et al.*, 2021; Dominguez *et al.*, 2021). Desde esta perspectiva, se esperaría que los pacientes con deficiencia de  $\text{Mg}^{2+}$  presenten una respuesta hipersensible, además de que en pacientes que son susceptibles a virus de ARN se han encontrado niveles bajos de  $\text{Mg}^{2+}$  (Chaigne-Delalande *et al.*, 2013; DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

#### 7.1.1. La desregulación inmunológica conduce a coagulopatías

La enfermedad de COVID-19 puede progresar a la muerte debido a trombosis y coagulación intravascular diseminada (CID), ya que corresponden a cuadros que se ha visto en pacientes con diagnósticos graves de la infección (Tang *et al.*, 2020b; Asakura y Ogawa, 2021). En un estudio presentado por Tang *et al.* (2020b) se analizó retrospectivamente a 183 pacientes hospitalizado con COVID-19; el 71.4%

de los pacientes que fallecieron, presentaron CID durante su estancia hospitalaria, comparado con el 0.6% de los supervivientes. La CID es común en casos fatales.

Se ha informado con mayor frecuencia el aumento de niveles plasmáticos del dímero D (producto de la degradación del polímero de fibrina estabilizado por plasmina) en casos relacionados con coagulopatías por COVID-19 (Lau *et al.*, 2020; Quilliot *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020b; Asakura y Ogawa, 2021). En un estudio publicado por Quilliot *et al.* (2020), en el cual analizó el estado de los pacientes (mayores 18 años) hospitalizados diagnosticados con COVID-19, los pacientes presentaron niveles elevados del dímero D y de fibrinógeno, siendo aún más elevados en pacientes con enfermedad severa y crítica. El grado de aumento en el dímero D es un marcador útil para evaluar la patología trombótica de COVID-19 (Quilliot *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020b; Asakura y Ogawa, 2021). Sin embargo, no debe considerarse el dímero D como un indicador de gravedad de los pacientes, ya que, al tratarse de producto de la degradación, si se forma una gran cantidad de trombo (afectación gravedad) pero no se disuelve, los valores del dímero D pueden ser bajos aún en casos de fatalidad (Asakura y Ogawa, 2021). Pocos estudios han revelado cambios en los niveles de dímero D desde el ingreso, por lo que como indicador de pronóstico también presenta problemas (Asakura y Ogawa, 2021). Sin embargo, se ha planteado el empleo de los niveles del dímero D para evaluar la gravedad y el pronóstico de lesión pulmonar, ya que el pulmón tiene una alta capacidad fibrinolítica (la fibrina, por acción de la plasmina, se puede degradar y generar productos como el dímero D), el dímero D se derrama en la sangre y es detectable; se ha visto que el dímero D aumenta en pacientes con derrame pleural masivo (Iba *et al.*, 2020; Asakura y Ogawa, 2021).

El NF- $\kappa$ B constituye una familia de proteínas mediadoras importantes de la inflamación, ya que se encarga de regular la transcripción de distintos genes involucrados en la respuesta celular frente a diversos estímulos (estrés oxidante, citocinas, antígenos bacterianos y virales, etc.) (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021). Además, tiene una participación fundamental entre los vínculos de los procesos inflamatorios y trombóticos, ya que el NF- $\kappa$ B aumenta la expresión del factor tisular

(FT) (Mussbacher *et al.*, 2019; DiNicolantonio y O'Keefe, 2021). El FT es un desencadenante principal de la cascada de coagulación que, a su vez es un determinante importante del estado de hipercoagulabilidad (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

Como ya se mencionó, la actividad de NF- $\kappa$ B puede ser desencadenada por citocinas inflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1, lipopolisacáridos, virus o condiciones de estrés, por lo que niveles elevados de NF- $\kappa$ B se observan en estados inflamatorios (que pueden ser crónicos) que contribuyen a un mayor riesgo de trombosis (Mussbacher *et al.*, 2019). Aún no se conoce por completo el mecanismo por el cual se desarrolla una coagulopatía inducida por COVID-19, sin embargo, se ha llegado a suponer que es similar a la coagulopatía séptica o CID inducida por bacterias (Iba *et al.*, 2020; Asakura y Ogawa, 2021; DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

La cascada de coagulación es activada por las vías intrínseca y extrínseca. En el caso de la infección por COVID-19, se habla de la vía extrínseca de la coagulación, ya que se da en ciertas infecciones incluyendo las causadas por virus (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021). Como la activación inmune estimula la expresión del FT en monocitos, macrófagos y células endoteliales vasculares, las cascadas de coagulación se inician principalmente por el FT (Figura 13), lo que lleva a disfunción orgánica debido a isquemia tisular causada por trombos en tejidos microvasculares (Iba *et al.*, 2020).

En la cascada de coagulación participan los llamados factores de coagulación de la sangre, los cuales son precursores enzimáticos inactivos (a excepción del fibrinógeno) que pueden activarse por contacto (vía intrínseca), o por estimulación del FT (vía extrínseca). Una vez activados, los factores de coagulación actúan en forma de cascada para promover la formación polímeros de fibrina (llamados coágulos, ver Figura 13) (Spronk *et al.*, 2003).

El FT, es una glicoproteína unida a la membrana, desencadenante del sistema de coagulación; las células, incluidos los monocitos, solo expresan esta molécula tras la inducción (p.ej. por citocinas) (Iba *et al.*, 2020). En la revisión publicada por Spronk *et al.* en 2003, se describen las vías de coagulación: para la vía extrínseca,

el factor VII forma un complejo con el FT (FT-FVIIa) y activa tanto al factor X como al factor IX; después de que ocurre la activación del factor X continúa la generación de trombina, que transforma al fibrinógeno en fibrina. En su texto, Spronk menciona que todas estas reacciones ocurren con PL de superficie y en presencia de  $\text{Ca}^{2+}$ . Para la vía intrínseca, el autor sugiere que se inicia con la activación de precalicreína; la precalicreína y el factor XI se ensamblan a través del cininógeno de alto peso molecular (HMWK) y la precalicreína se convierte en calicreína por la enzima proilcarboxipeptidasa (expresada en la membrana). La calicreína formada activa el factor XII para amplificar su activación y de este modo se activa una serie de reacciones en cascada conduciendo a la formación de fibrina. La coagulación sanguínea continúa a través de la activación del factor XI por la trombina y se genera más trombina (Spronk *et al.*, 2003). Una vez formado el coágulo (polímero de fibrina) mediante la plasmina, puede ocurrir la fibrinólisis y después de cierta degradación de esos productos de fibrina, se forma el dímero D (fragmento de proteína derivado de la degradación de fibrina) (Weitz *et al.*, 2017). Toda la información anteriormente descrita se presenta gráficamente en la Figura 13.

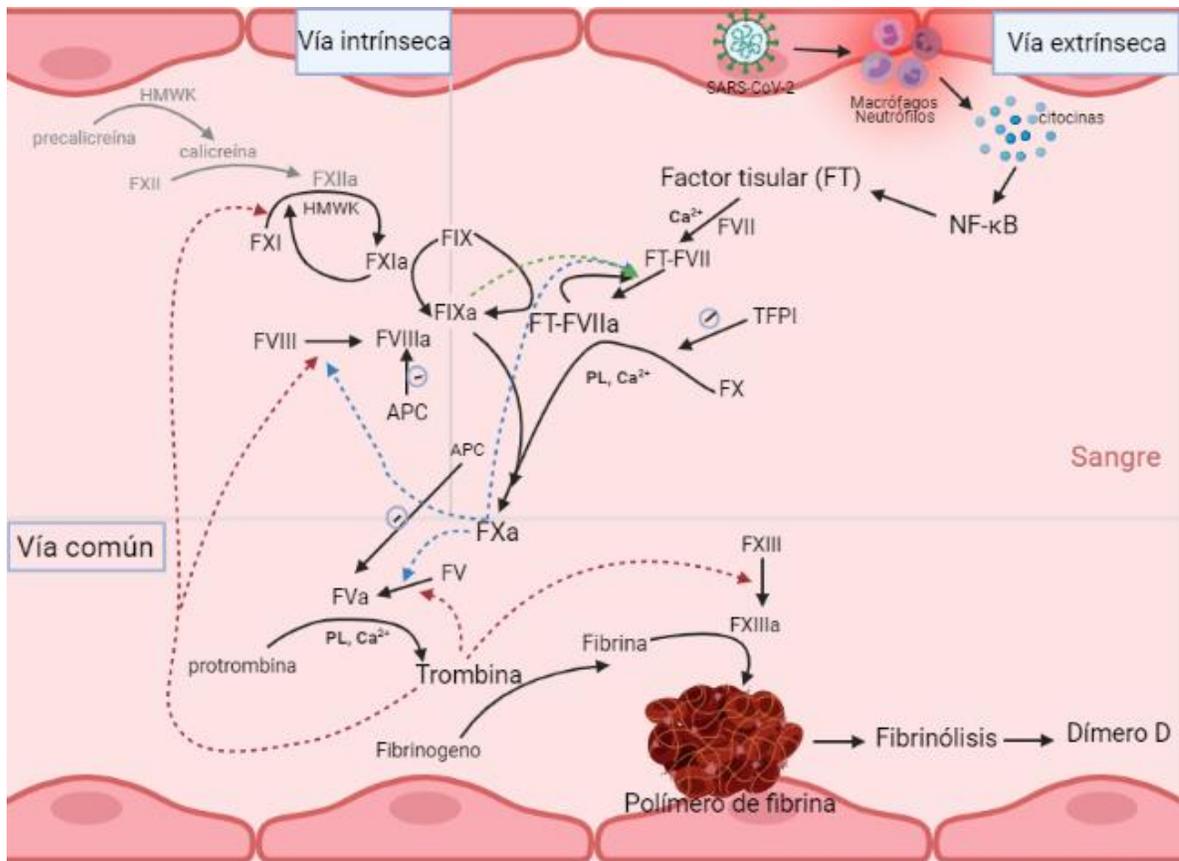


Figura 13. Vía intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación. NF- $\kappa$ B: factor de transcripción nuclear kappa B; APC: proteína C activada; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; F###: factor de coagulación sanguínea indicado en números romanos (las formas activas se indican con una pequeña "a" añadida al número romano); PL: fosfolípido;  $\text{Ca}^{2+}$ : calcio; HMWK: cininógeno de alto peso molecular. Las líneas punteadas indican retroalimentación positiva: trombina (color café), FIXa (color verde) y FXa (color azul). El símbolo  $\ominus$  indica inhibición por APC y TFPI. Creado con BioRender.com; Modificada de Spronk *et al.* (2003).

La administración de heparina de bajo peso molecular o la heparina fraccionada es la terapia anticoagulante más utilizada para COVID-19 (Iba *et al.*, 2020; Asakura y Ogawa, 2021). En pacientes con COVID-19 grave, la terapia anticoagulante principalmente con heparina de bajo peso molecular parece estar asociada con un mejor pronóstico en los pacientes (Tang *et al.*, 2020c). El  $\text{Mg}^{2+}$  tiene efectos antitrombóticos al reducir la agregación plaquetaria y aumentar los tiempos de coagulación sanguínea (Rukshin *et al.*, 2002; DiNicolantonio y O'Keefe, 2021). El  $\text{Mg}^{2+}$  reduce significativamente la formación de trombos agudos y es comparable

con agentes antiagregantes plaquetarios usados clínicamente (Rukshin *et al.*, 2002). En el estudio presentado por Sobczak *et al.* (2020) se demostró que la concentración de  $Mg^{2+}$  en plasma se asocia negativamente con el tiempo de lisis de los coágulos de fibrina (personas con concentraciones plasmáticas de  $Mg^{2+}$  bajas, tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas; p.ej. personas con diabetes).

### **8. ¿Por qué estudiar el magnesio y su relación con COVID-19?**

El  $Mg^{2+}$  está involucrado en más de 600 reacciones enzimáticas en el cuerpo, entre las cuales se incluyen las que contribuyen a las respuestas inmunes exacerbadas que se han observado en los pacientes con COVID-19 (Wallace, 2020), principalmente las que relacionan al  $Mg^{2+}$  como cofactor de las enzimas cinasas y fosfatasas, involucradas en señalización, síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas inmunomoduladoras (que desencadenan respuestas específicas) (de Baaij *et al.*, 2012; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Gröber *et al.*, 2015). Incluso, el  $Mg^{2+}$  tiene una relación más estrecha con la inmunidad adaptativa, ya que se ha descrito al catión  $Mg^{2+}$  como un segundo mensajero de señalización, especialmente en células T (Li *et al.*, 2011; de Baaij *et al.*, 2015; Shahi *et al.*, 2019). Las funciones de las células NK y los linfocitos T CD8+ son esenciales para el control de infecciones virales (muerte apoptótica silenciosa) (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

El flujo de  $Mg^{2+}$  a través del MagT1 es estimulado por el receptor de células T (TCR), y ante la ausencia de flujo se observa la disminución de la activación de células T (Li *et al.*, 2011). El  $Mg^{2+}$  es un mineral vital para el sistema inmunológico, también es un electrolito importante que contribuye al fortalecimiento de las células NK y los linfocitos del sistema inmunológico, aspectos relacionados con la enfermedad COVID-19 (Arshad *et al.*, 2020). La disminución en la concentración del  $Mg^{2+}$  intracelular libre, provoca la expresión defectuosa del receptor activador del asesino natural (NKG2D) en los linfocitos T CD8+ y en las células NK, lo que altera sus respuestas citolíticas, es decir, una expresión defectuosa de la muerte celular programada 1, lo que provoca una mayor carga sobre las células inmunes innatas como macrófagos y neutrófilos, promoviendo una mayor respuesta inflamatoria y la

llamada tormenta de citocinas (Chaigne-Delalande *et al.*, 2013; DiNicolantonio y O'Keefe, 2021). En individuos con la enfermedad de XMEN (inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con una disminución en la concentración de  $Mg^{2+}$  libre caracterizada por una infección crónica sin control y neoplasia por el virus de Epstein-Barr debido a mutaciones en el gen de MagT1), se ha demostrado que el MagT1 se expresa en células inmunológicas (Chaigne-Delalande *et al.*, 2013).

En un estudio en el cual participaron 6 pacientes con la enfermedad de XMEN (y por tanto con mutaciones en MagT1) que fueron suplementados con  $Mg^{2+}$  se observó la restauración parcial de la citotoxicidad de las células T CD8+ y una restauración casi completa de la citotoxicidad de las células NK, además de observarse una reducción en la carga viral de Epstein-Barr (Chaigne-Delalande *et al.*, 2013). Lo anterior sugiere que la suplementación con  $Mg^{2+}$  puede usarse como una estrategia en la mejora de la citotoxicidad de las células esenciales para el combate de las infecciones virales.

Los mecanismos a través de los cuales el  $Mg^{2+}$  contribuye a mejorar el estado clínico en la enfermedad del COVID-19 incluyen efectos de bloqueo de los canales de  $Ca^{2+}$ . El  $Mg^{2+}$  es un antagonista natural del  $Ca^{2+}$ , por lo cual, cambios mínimos en la disponibilidad de  $Mg^{2+}$  intracelular pueden causar la señalización perturbada de  $Ca^{2+}$  o toxicidad por  $Ca^{2+}$  (de Baaij *et al.*, 2015), que conducen a la supresión del NF- $\kappa$ B, IL-6, PCR y otros disruptores endocrinos relacionados. Además, la alteración en la disponibilidad de  $Mg^{2+}$  puede alterar su papel en la regulación de la pérdida renal de  $K^+$ ; y su capacidad para activar y mejorar la funcionalidad de la vitamina D, entre otros (Wallace, 2020).

Un estudio retrospectivo realizado por Alamdari *et al.* en 2020, analizó un total de 459 pacientes confirmados con COVID-19 (distribuidos en 396 supervivientes y 63 no supervivientes) en el Hospital Modarres Shahid (Teherán, Irán). En el estudio se seleccionaron seis variables: recuento de linfocitos, PCR, creatinina, concentración sérica de  $Mg^{2+}$ , edad y la malignidad actual y se llegó a la conclusión de que los pacientes de mayor edad y mayor índice de masa corporal (IMC) con linfopenia, hipomagnesemia, PCR elevada y/o creatinina elevada al ingreso tuvieron

mayor riesgo de mortalidad debido a la infección por COVID-19. Se demostró que los niveles desequilibrados de  $Mg^{2+}$  fueron un factor decisivo de mortalidad en los casos de COVID-19; además, se encontró que la hipomagnesemia tenía una prevalencia relativamente común dentro de la población urbana de Irán (Syedmoradi *et al.*, 2011).

Continuando con la evidencia de la asociación entre el estado de  $Mg^{2+}$  y la COVID-19, Quilliot *et al.* (2020) realizaron un estudio de cohorte en el cual se registraron las concentraciones de  $Mg^{2+}$  sérico de 300 pacientes adultos (>18 años) hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. Las concentraciones séricas de  $Mg^{2+}$  revelaron que el 73.7% de los pacientes presentó hipomagnesemia (la mayor parte de los cuales fueron casos de COVID-19 de severos a graves). Mientras que el 17.6% de los pacientes con deficiencia presentó una hipomagnesemia severa. Por otro lado, el 9.7% de los pacientes presentó hipermagnesemia, encontrándose que la mayor parte de estos pacientes hipermagnésicos presentó enfermedad crítica por COVID-19. El estudio anterior reveló una alta prevalencia de alteraciones en el estado de  $Mg^{2+}$  en pacientes con COVID-19, siendo la alteración más frecuente la hipomagnesemia por lo que se discutió su posible asociación con la severidad de la enfermedad.

Finalmente, el estado alterado de  $Mg^{2+}$  (hipo o hipermagnesemia), de acuerdo con lo publicado por Laupland *et al.* en 2020, puede estar asociado con la letalidad de pacientes ingresados a la UCI, siendo las concentraciones de  $Mg^{2+}$  más elevadas al ingreso (hipermagnesemia), las que presentan más casos de fatalidad. Por otro lado, los pacientes que ingresan a las UCI presentan con mayor frecuencia hipomagnesemia.

### **8.1. Magnesio e inflamación**

En poblaciones industrializadas, cada vez es mayor la incidencia de deficiencia clínica y subclínica de  $Mg^{2+}$ , ya sea asociada o no a estados patológicos (Mazur *et al.*, 2007; Syedmoradi *et al.*, 2011; Rosanoff *et al.*, 2012; Costello *et al.*, 2016; DiNicolantonio *et al.*, 2018; Shahi *et al.*, 2019). La IDR de  $Mg^{2+}$  a nivel mundial no se cubre de forma adecuada, un ejemplo de ello es que, de acuerdo a los datos

recopilados por el Centro de Investigación de Nutrición Humana de Beltsville, en EE. UU., en la mayor parte del territorio estadounidense, el porcentaje de la población que consume el requerimiento promedio de  $Mg^{2+}$  es menor al 50% (USDA, 2020b). La creciente presencia de comorbilidades y enfermedades crónicas también se encuentra relacionada con la deficiencia crónica de  $Mg^{2+}$  ya que se asocia con enfermedades como la aterosclerosis, el infarto de miocardio, la hipertensión y la diabetes tipo 2, las cuales se ha visto coinciden entre sí con el aumento de las concentraciones plasmáticas de IL-6 y otros biomarcadores inflamatorios, por lo cual sus valores elevados, se han relacionado con la deficiencia de  $Mg^{2+}$  (Mazur *et al.*, 2007; Gröber *et al.*, 2015; Costello *et al.*, 2016; DiNicolantonio *et al.*, 2018; Shahi *et al.*, 2019; Liu y Dudley Jr., 2020). De esta manera, la mayoría de las patologías asociadas a la deficiencia de  $Mg^{2+}$  se caracteriza por tener un componente de estrés inflamatorio crónico (Nielsen, 2010; Syedmoradi *et al.*, 2011).

Mediante experimentación en ratones se ha observado que la ingesta de  $Mg^{2+}$  menor al requerimiento da como resultado una respuesta inflamatoria caracterizada por activación de leucocitos y macrófagos, liberación de citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda, además de la producción excesiva de radicales libres y estrés oxidante (Mazur *et al.*, 2007). En otros modelos experimentales también se ha encontrado estrés inflamatorio relacionado con lesiones vasculares. Por ejemplo, en el estudio realizado por Altura *et al.* en 2003 se encontró que, en células de músculo liso vascular cerebral de perros mestizos machos que fueron cultivadas con niveles extracelulares bajos de iones  $Mg^{2+}$  se presentó peroxidación lipídica, degradación del inhibidor  $\alpha$  de NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) y activación del NF- $\kappa$ B.

## **9. Fuentes de magnesio**

La nutrición juega un papel importante y seguro para ayudar a mitigar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes ante enfermedades como la COVID-19. Es probable que múltiples micronutrientes, las proteínas y el equilibrio de líquidos estén involucrados en la mitigación y el tratamiento de la respuesta inflamatoria inducida por COVID-19 (Wallace, 2020).

La prevención de enfermedades no transmisibles con el consumo de alimentos funcionales se puede traducir como el fortalecimiento del sistema inmune asociado a la protección contra infecciones virales respiratorias y COVID-19. Los alimentos funcionales y nutracéuticos estimulan el sistema inmunológico mediante el aporte de polifenoles, terpenoides, flavonoides, alcaloides, esteroides, ácidos grasos insaturados, vitaminas, incluyendo las vitaminas A, B6, B12, C, D, E y folatos, además de nutrimentos inorgánicos, incluyendo zinc, hierro, selenio,  $Mg^{2+}$  y cobre (Alkhatib, 2020). Fine *et al.* informaron en 1991 que el  $Mg^{2+}$  de una fuente alimenticia con alto contenido de este nutrimento, como lo son las almendras, era tan biodisponible como el acetato de magnesio soluble, lo cual sugiere que mediante alimentación balanceada y el consumo alimentos ricos en  $Mg^{2+}$  se pueden obtener resultados favorables como con la suplementación.

La terapia intravenosa con  $Mg^{2+}$  representa un mayor riesgo en comparación con la ingesta dietética, pero permite una reposición más rápida durante una situación de emergencia, como ante una deficiencia aguda de  $Mg^{2+}$  o como el inicio de una tormenta de citocinas (Liu y Dudley Jr., 2020). Ante una respuesta inmune alterada como en la enfermedad COVID-19, la ingesta dietética de  $Mg^{2+}$  a través de los alimentos y la suplementación moderada durante las primeras etapas de la infección (cuando los síntomas son leves) es segura y puede beneficiar al paciente (Wallace, 2020).

### **9.1. Alimentos**

La ingesta de  $Mg^{2+}$  ha disminuido con los años debido a mayor consumo de alimentos procesados, en los cuales ocurren pérdidas nutrimentales importantes. El procesamiento de los alimentos, que puede ir desde la cocción hasta el refinamiento, provoca una pérdida sustancial de  $Mg^{2+}$  (Zhang *et al.*, 2016). En la actualidad, debido a que gran parte de la población ha optado por el consumo cereales refinados, la ingesta de oligoelementos como el  $Mg^{2+}$ , que se encuentran en el pericarpio de los cereales, ha disminuido notablemente. Es por esta razón que la deficiencia subclínica de  $Mg^{2+}$  se ha observado con mayor frecuencia de principalmente en poblaciones consumidoras de alimentos procesados como EE.

UU. y países con una dieta occidental (Vormann, 2003; Mazur *et al.*, 2007; Syedmoradi *et al.*, 2011; Rosanoff *et al.*, 2012; Costello *et al.*, 2016; DiNicolantonio *et al.*, 2018; Shahi *et al.*, 2019). La IDR de Mg<sup>2+</sup> se encuentra detallada por grupos de edad en la Tabla 8.

Tabla 8. Ingesta diaria recomendada (IDR) de magnesio.

Edad	Hombres (mg)	Mujeres (mg)	Embarazo (mg)	Lactancia (mg)
Desde el nacimiento hasta los 6 meses	30*	30*	-	-
7-12 meses	75*	75*	-	-
1-3 años	80	80	-	-
4-8 años	130	130	-	-
9-13 años	240	240	-	-
14-18 años	410	360	400	360
19-30 años	400	310	350	310
31-50 años	420	320	360	320
51+ años	420	320	-	-

\*Ingesta adecuada. Tabla extraída de NIH (2020).

El no cubrir la IDR de manera adecuada (USDA, 2020b) ha llevado a una prevalencia de hipomagnesemia sin evidentes signos aparentes relacionados en poco menos del 50% de la población general (Costello *et al.*, 2016; Alamdari *et al.*, 2020). En Hawái se hizo el seguimiento de hasta 30 años en 7,172 hombres (45-48 años) de ascendencia japonesa residentes en Oahu; los datos recabados proporcionaron evidencia de la asociación entre la ingesta dietética de Mg<sup>2+</sup> y el riesgo futuro de desarrollar alguna cardiopatía coronaria. Se encontró una incidencia significativamente mayor de cardiopatía coronaria en hombres con las ingestas más bajas de Mg<sup>2+</sup> (<229.8 mg de Mg<sup>2+</sup> por día) (Abbott *et al.*, 2003).

Los alimentos de hojas verdes (debido a la clorofila), los cereales de grano entero o integrales (Mg<sup>2+</sup> en pericarpio) y las nueces son buenas fuentes de Mg<sup>2+</sup>. Otros alimentos ricos en Mg<sup>2+</sup> que se pueden destacar son el chocolate amargo, los frijoles negros, los aguacates y algunas otras frutas (Arshad *et al.*, 2020). Algunos alimentos ricos en Mg<sup>2+</sup> se enlistan en la Tabla 9.

Tabla 9. Alimentos y su contenido de magnesio.

Grupo	Alimento	Cantidad de Mg <sup>2+</sup> (mg/100 g alimento crudo)
Semillas y nueces	Calabaza	550
	Chía	392
	Nueces de Brasil	376
	Ajonjolí	345
	Anacardos	292
	Almendras	270
	Cacahuates	168
Legumbres	Frijoles negros	171
	Soya	145
	Lentejas	47
	Garbanzos	45
	Chicharos	33
Cereales de grano entero	Avena	138
	Trigo inflado	133
	Trigo molido	132
Verduras de hojas verdes	Acelgas	81
	Espinacas	79
	Verdolaga	68
	Col rizada	33
	Hojas de nabos	31
	Berro	21
	Col blanca	12
Verduras y tubérculos	Okra o quimbombó	57
	Nopal	52
	Alcachofas	42
	Maíz dulce	37
	Calabaza bellota	32
	Papa	23
	Brócoli	21
	Calabaza italiana	18

	Col morada	16
	Espárragos	14
	Nabo	11
Pescados grasos	Caballa	60
	Atún	35
	Salmón	27
	Fletán	23
Frutas	Aguacate	29
	Plátano	27
	Guayaba	22
	Papaya	21
	Higo	17
	Kiwi	16
	Melón	13
	Bayas	11
	Toronja	9
Otros	Chocolate amargo	132
	Leche entera	12
	Yogurt natural	12
	Huevo entero	12

Datos recopilados de USDA (2020a).

## 9.2. Suplementación

La pérdida de  $Mg^{2+}$  por la refinación de los alimentos supone graves problemas para la absorción de  $Mg^{2+}$  en humanos. Además, el contenido de  $Mg^{2+}$  en cultivos alimentarios y en la dieta ha disminuido de forma notoria, debido a menor disponibilidad en el suelo (por lixiviación de nutrientes en suelos erosionados, ácidos, gruesos y meteorizados; arrastre hacia estratos inferiores del suelo) (Gransee y Führs, 2013; Chaudhry *et al.*, 2021). Sumado a que el  $Mg^{2+}$  se considera un nutriente olvidado en los cultivos, ya que los suelos solo se fertilizan con nitrógeno, fósforo y  $K^+$  (Cakmak y Yazici, 2010; Chaudhry *et al.*, 2021). Es por esta razón que en los últimos años se ha convertido en un reto mantener la calidad de los alimentos y la nutrición humana, especialmente en regiones donde la mayoría de la ingesta diaria de  $Mg^{2+}$  proviene de cereales, como en las poblaciones rurales,

ya que se han notificado descensos pronunciados en la concentración de  $Mg^{2+}$  en este grupo de alimentos (Rosanoff, 2013). La disminución en el contenido de  $Mg^{2+}$  en las plantas ha aumentado significativamente con el desarrollo de la industria (Guo *et al.*, 2016) y con los cambios en las técnicas de la agricultura; el aumento de la población humana y el empobrecimiento de suelos también (Gransee y Fühns, 2013). Por lo que el consumo de suplementos dietarios, en especial durante cuadros severos de deficiencia de  $Mg^{2+}$ , no suenan inconvenientes.

Zhang *et al.* (2016), mediante el metanálisis de ensayos controlados aleatorizados de suplementación con  $Mg^{2+}$  (disponibles para la fecha de noviembre de 2014), observaron que la suplementación oral con  $Mg^{2+}$  elevó significativamente la concentración de  $Mg^{2+}$  circulante y la excreción de  $Mg^{2+}$  en orina de 24 h en comparación con grupos placebo. Además, se discutió que entre más alta fuera la concentración de  $Mg^{2+}$  circulante previo al estudio, menor sería la capacidad de respuesta del  $Mg^{2+}$  a la suplementación, y habría una mayor excreción urinaria. En la Tabla 10 se enlistan los resultados de diversos ensayos de la suplementación oral con  $Mg^{2+}$ .

Tabla 10. Estudios de suplementación oral con Mg<sup>2+</sup>.

Diseño experimental	Suplemento	Periodo	Población	Edad (años)	Biomarcador	Resultados Valores finales	Ref.
Doble ciego aleatorio en paralelo	Hidrocloruro de aspartato de magnesio (20 mmol Mg <sup>2+</sup> elemental por día en 1 o 2 dosis)	3 semanas de pre-inclusión con placebo para valores iniciales seguido de un periodo de 3 meses de tratamiento doble ciego	n = 13 hipertensos sin complicaciones con función renal normal Placebo (n=6) Aspartato de magnesio (n=7)	20-69	Excreción de Mg <sup>2+</sup> en orina de 24 horas (mmol Mg <sup>2+</sup> / d)	Tendencia hacia una mayor excreción urinaria de Mg <sup>2+</sup>	Zemel <i>et al.</i> (1990)
					Concentración de Mg <sup>2+</sup> en suero (mmol Mg <sup>2+</sup> / L)	No se observan cambios en la concentración	
					Concentración de Mg <sup>2+</sup> en glóbulos rojos (mmol Mg <sup>2+</sup> / L)		

Doble ciego aleatorio y controlado con placebo	Óxido de magnesio vía oral Grupo A: 362 mg por día Grupo B: 724 mg por día	1 mes de suplementación	n= 48 población sana, sin evidencia clínica de deficiencia dietética control (n=14) grupo A (n=18) grupo B (n=16)	21-84	Concentración de Mg <sup>2+</sup> sérico	No se observaron cambios significativos ni variaciones en la concentración de Mg <sup>2+</sup> en suero o intracelular	Desbiens <i>et al.</i> (1992)
					Contenido de Mg <sup>2+</sup> de células mononucleares		
Doble ciego, cruzado, aleatorizado	Cloruro de magnesio (15.8 mmol de Mg <sup>2+</sup> por día)	6 semanas tratamiento	n= 19 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable secundaria enfermedad arterial coronaria (recibiendo diuréticos de asa ≥3 meses, Mg <sup>2+</sup> deficiente a normal)	42-73	Excreción de Mg <sup>2+</sup> en orina de 24 horas (mmol Mg <sup>2+</sup> / d)	Se observó aumento significativo en la excreción de Mg <sup>2+</sup> en orina de 24 horas	Bashir <i>et al.</i> (1993)
					Concentración de Mg <sup>2+</sup> en suero (mmol Mg <sup>2+</sup> / L)	Se observó aumento significativo en la concentración de Mg <sup>2+</sup> en suero	
Doble ciego, cruzado, aleatorizado	Óxido de magnesio 3 veces al día una dosis diaria de 1.0 g (600 mg Mg <sup>2+</sup> por día)	6 semanas	n= 15 pacientes con hipertensión primaria leve a moderada sin complicaciones	36-65	Concentración de Mg <sup>2+</sup> en glóbulos rojos (mg Mg <sup>2+</sup> / dL por célula)	Se observó aumento significativo en el Mg <sup>2+</sup> intraeritrocítico	Sanjuliani <i>et al.</i> (1996)
Reclutamiento de pacientes	Pidolato de magnesio 2 veces al día 2.25 g (368 mg de Mg <sup>2+</sup> por día)	1 mes de suplementación	n= 30 pacientes ancianos diabéticos sin problemas hipertensivos graves  Control (n= 30)	≥ 65	Concentración de iMg <sup>2+</sup> (mmol Mg <sup>2+</sup> / L)	Se observó incremento significativo de la concentración de Mg <sup>2+</sup> ionizado en suero (iMg <sup>2+</sup> )	Barbagallo <i>et al.</i> (2010)

La recomendación en la suplementación con algunos nutrimentos se debe realizar cuando la ingesta dietética es baja, y especialmente en personas mayores (debido a que disminuye su capacidad de absorción de nutrientes) así como en personas de alto riesgo (Alkhatib, 2020). La hipermagnesemia (concentración alta de  $Mg^{2+}$  en sangre) es muy poco común cuando el  $Mg^{2+}$  proviene de ingesta dietaria debido a la regulación renal, ya que la homeostasis del  $Mg^{2+}$  en condiciones fisiológicas normales regula los niveles de  $Mg^{2+}$  séricos (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Schlingmann y Konrad, 2020), por lo que es más común que se presente en personas con falla renal (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). Sin embargo, cuando se trata de dosis extremadamente altas como en el uso de catárticos o laxantes ( $>3,000$  mg  $Mg^{2+}$ ) asociados a problemas de motilidad intestinal o falla renal, puede llegarse a presentar hipermagnesemia severa la cual no se detecta fácilmente y podría resultar fatal (Onishi y Yoshino, 2006; Kutsal *et al.*, 2007).

Las dosis altas de  $Mg^{2+}$  provenientes de suplementos dietéticos o medicamentos frecuentemente provocan efectos secundarios y malestares como diarrea que puede ir acompañada de náuseas y calambres abdominales. Los efectos diarreicos y laxantes de las sales de  $Mg^{2+}$  en dosis altas se deben a la actividad osmótica de las sales no absorbidas en el intestino, colon (debido a que la parte no absorbida en el intestino se une al agua) y la estimulación de la motilidad gástrica (Vormann, 2003; NIH, 2020). Los niveles de ingesta superior tolerables (UL, del inglés *Tolerable Upper Intake Levels*) para  $Mg^{2+}$  suplementario se encuentran detallados por grupo de edad en la Tabla 11.

Tabla 11. Niveles de ingesta superior tolerables (UL) para magnesio suplementario.

<b>Edad</b>	<b>Hombres (mg)</b>	<b>Mujeres (mg)</b>	<b>Embarazo (mg)</b>	<b>Lactancia (mg)</b>
Desde el nacimiento hasta los 12 meses	No establecido	No establecido	-	-
1-3 años	65	65	-	-
4-8 años	110	110	-	-
9-18 años	350	350	350	350
19+ años	350	350	350	350

Tabla extraída de NIH (2020).

## 10. Discusión

Con toda la evidencia recopilada y anteriormente descrita, se puede afirmar que el  $Mg^{2+}$  es fundamental para el buen funcionamiento corporal debido a las múltiples funciones en el crecimiento celular, la actividad enzimática y de metabolismo energético. De igual modo, el  $Mg^{2+}$  se encuentra directamente relacionado con el sistema inmunológico, ya que es regulador de las funciones citotóxicas de los linfocitos T CD8+ y NK (esenciales en el control de infecciones virales). De esta forma, el estado de los niveles del  $Mg^{2+}$  influye en la activación de la respuesta inmune por lo que su deficiencia conduce a una disfunción inmunológica. Por esto y más es importante mantener adecuadamente los niveles de  $Mg^{2+}$  y de este modo prevenir disfunciones celulares. En las últimas décadas, la ingesta de  $Mg^{2+}$  a través de la dieta se ha visto disminuida de forma generalizada en la población debido a la ingesta de agua filtrada con menor concentración de minerales, al consumo de alimentos ultra procesados, cereales refinados y de altas cantidades de  $PO_4^{3-}$  en la dieta que provienen de los procesos y aditivos, así como a la disminución de  $Mg^{2+}$  en suelos de cultivos y en recursos hídricos en algunas zonas.

La deficiencia de  $Mg^{2+}$  parece estar asociada con un mayor grado de estrés oxidante y a una disminución en las defensas antioxidantes (Morais *et al.*, 2017a; Dominguez *et al.*, 2021). La deficiencia de  $Mg^{2+}$  puede ser un factor significativo que compromete la salud de la población ante un padecimiento multisistémico como la enfermedad de COVID-19, principalmente debido a problemas cardiovasculares (arritmias, hipertensión, coagulopatías, etc.) e inflamación, que pueden derivar en otras complicaciones, ya que la deficiencia de  $Mg^{2+}$  puede ser un factor que compromete la salud cardiovascular y el control de la glucemia (Nielsen *et al.*, 2007; Curiel-García *et al.*, 2008; Rodríguez-Ramírez *et al.*, 2015), los cuales coinciden como factores de riesgo para la progresión a enfermedad grave de COVID-19.

Desafortunadamente, a pesar de que la deficiencia de  $Mg^{2+}$  es un problema a nivel mundial se le ha prestado poca atención. Sin embargo, los efectos que puede llegar a producir son muchos y muy diversos, contribuyendo de esta forma al agravamiento de otros padecimientos. En el caso de México se sabe que la

deficiencia de  $Mg^{2+}$  es un problema importante, y a pesar de ello existen muy pocos estudios que den evidencia del registro sobre el estado del  $Mg^{2+}$  en la población mexicana. La ENSANUT 2006 es de los pocos registros que se tiene sobre una muestra representativa a nivel nacional de la concentración sérica de  $Mg^{2+}$  como un marcador del estado del nutrimento. Como en cualquier problema de salud, y en particular aquellos asociados con el estado de nutrición, la prevención es la mejor manera de solucionar problemáticas globales de salud por lo que lo más conveniente es monitorear de manera constante el estado de la nutrición de las poblaciones con el fin de actuar de manera oportuna.

De forma individual, el mejoramiento del estado de nutrición a través del control de los alimentos que consumimos es la mejor forma de mantener un balance fisiológico de todos los nutrimentos. La complejidad de la dieta humana hace difícil la separación de los efectos específicos de cada nutrimento en particular; por ello, el mantenimiento de una alimentación correcta es clave para el mantenimiento de un buen estado de nutrición lo que a su vez permitirá el funcionamiento correcto de los sistemas corporales. Es recomendable incluir alimentos ricos en  $Mg^{2+}$  con mayor frecuencia en la dieta y de esta manera aumentar la ingesta dietaria de  $Mg^{2+}$ . Debido a que muchos factores pueden contribuir a desarrollar deficiencia de  $Mg^{2+}$  (como se enlistó en la Tabla 3), lo ideal sería disminuir el consumo de alimentos ultra-procesados (ej. embutidos) y refrescos ya que este tipo de alimentos aumentan los requerimientos de  $Mg^{2+}$  debido a que incrementan la cantidad de  $PO_4^{3-}$  en la dieta, que compite e interacciona con los iones  $Mg^{2+}$  disminuyendo su biodisponibilidad.

De igual modo, la suplementación con  $Mg^{2+}$  puede ser una opción viable en el tratamiento de la COVID-19 como parte de los recursos para disminuir las complicaciones y progresión de la enfermedad de COVID-19 así como de otros padecimientos crónico-inflamatorios, ya que no se han observado efectos adversos en cantidades moderadas (Tabla 11). Sin embargo, se sugiere que la suplementación se realice de forma informada y con las precauciones necesarias, preferiblemente después de consultar a un profesional de la salud y con resultados previos de los análisis clínicos correspondientes, ya que, en muchos casos, la

población desconoce su estado de salud por lo que es importante la detección de alguna contraindicación (especialmente en caso de enfermedad renal). La suplementación concomitante con otros micronutrientes, como la vitamina D, se ha postulado como otra alternativa, debido a la relación que guardan entre sí estos micronutrientes.

## **11. Conclusiones**

El  $Mg^{2+}$  es un nutrimento que funciona como cofactor y activador enzimático en muchas reacciones que son vitales para el ser humano, además de sus múltiples funciones estructurales. Mantener la concentración óptima de  $Mg^{2+}$  sérico es sumamente importante. Debido a que los síntomas de la deficiencia de  $Mg^{2+}$  son similares a los producidos por la enfermedad COVID-19, se ha propuesto que existe una relación estrecha entre ambos padecimientos. Los estudios analizados en este trabajo han dado evidencia de que los pacientes confirmados con COVID-19 frecuentemente presentan hipomagnesemia y otras alteraciones electrolíticas asociadas, e incluso pueden conducir al progreso de un cuadro leve de COVID-19 a uno severo. Sin embargo, es necesario ampliar los estudios a casos más específicos ya que la deficiencia clínica y subclínica de  $Mg^{2+}$  se ha vuelto común en la actualidad debido a cambios en la alimentación (disminución de ingesta de alimentos ricos en  $Mg^{2+}$ , como verduras de hojas verdes, cereales integrales o de grano entero y nueces), así como a la modificación de los hábitos alimenticios que incluye el alto consumo de productos refinados y ultra procesados. Derivado de la suplementación con  $Mg^{2+}$  se han observado resultados favorables en la atenuación de biomarcadores proinflamatorios (asociados a hipomagnesemia) que se observan en pacientes confirmados de COVID-19.

Se deben realizar estudios específicos que contribuyan a la confirmación de las sospechas en la relación magnesio-COVID-19, en particular de aquellos que permitan establecer el efecto de la suplementación con  $Mg^{2+}$  en: coagulopatías, ingreso a UCI, disminución de inflamación y estrés oxidante y disminución de la mortalidad de pacientes con comorbilidades. Esto es importante considerando que aún no se publican resultados concluyentes que indiquen una relación directa con

la mitigación de complicaciones en COVID-19. La mejor forma de abordar nuevas investigaciones es enfocar el esfuerzo en estudios que apunten a la mejora de síntomas asociados a elevada de mortalidad en pacientes con prueba confirmatoria de COVID-19.

Todo parece indicar que el hecho de no contribuir con el aumento en el estrés oxidante e inflamación debido a una deficiencia de  $Mg^{2+}$  ya sea previa o derivada de la infección, es favorable para el pronóstico de los pacientes COVID-19. Si a lo anterior se le suma el efecto favorable observado del aumento en la ingesta de  $Mg^{2+}$  en pacientes con comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares (asociadas con un peor pronóstico en los pacientes COVID-19), el integrar en nuestra dieta, con mayor frecuencia, alimentos ricos en  $Mg^{2+}$  para cubrir la IDR es una buena forma de comenzar con la prevención y de esta manera mantener el estado óptimo de nuestra salud y sistema inmunológico.

## 12. Referencias

Abad C, Carrasco MJ, Piñero S, Delgado E, Chiarello DI, Teppa-Garrán A, Proverbio T, Proverbio F, Marín R. (2010). Effect of magnesium sulfate on the osmotic fragility and lipid peroxidation of intact red blood cells from pregnant women with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 29(1): 38-53.

Abad C, Vargas FR, Zoltan T, Proverbio T, Piñero S, Proverbio F, Marín R. (2015). Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia. *Placenta* 36(2): 179-185.

Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung KH, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Curb JD. (2003). Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol* 92(6): 665-669.

Afshar Ebrahimi F, Foroozanfard F, Aghadavod E, Bahmani F, Asemi Z. (2018). The effects of magnesium and zinc co-supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress, and gene expression related to inflammation in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled clinical trial. *Biol Trace Elem Res* 184(2): 300-307.

Alamdari, NM, Afaghi S, Rahimi FS, Tarki FE, Tavana S, Zali A, Fathi M, Besharat S, Bagheri L, Pourmotahari F, Irvani S, Dabbagh A, Mousavi SA. (2020). Mortality risk factors among hospitalized COVID-19 patients in a major referral center in Iran. *Tohoku J Exp Med* 252(1): 73-84.

Alkhatib A. (2020). Antiviral functional foods and exercise lifestyle prevention of coronavirus. *Nutrients* 12(9): 2633.

Altura BM, Gebrewold A, Zhang A, Altura BT. (2003). Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation and activation of nuclear factor-kappa B in canine cerebral vascular smooth muscle: Possible relation to traumatic brain injury and strokes. *Neurosci Lett* 341(3): 189-192.

Arshad MS, Khan U, Sadiq A, Khalid W, Hussain M, Yasmeen A, Asghar Z, Rehana H. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and immunity booster green foods: A mini review. *Food Sci Nutr* 8(8): 3971-3976.

Asakura H y Ogawa H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 113(1): 45-57.

Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Belvedere M. (2010). Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 23(3): 131-137.

Bashir Y, Sneddon JF, Staunton HA, Haywood GA, Simpson IA, McKenna WJ, Camm AJ. (1993). Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 72(15): 1156-1162.

Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, Sanchis-Gomar F, Carbonell N, García-Giménez JL. (2020). Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: The potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants* 9(10): 936.

Blache D, Devaux S, Joubert O, Loreau N, Schneider M, Durand P, Prost M, Gaume V, Adrian M, Laurant P, Berthelot A. (2006). Long-term moderate magnesium-deficient diet

shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. *Free Radic Biol Med* 41(2): 277-284.

Blaine J, Chonchol M, Levi M. (2015). Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(7): 1257-1272.

BRENDA (BRAunschweig ENzyme DAtabase). The Comprehensive Enzyme Information System. 2020a. Information on EC 1.11.1.9 - glutathione peroxidase. [En línea] (Actualizado a julio de 2020). Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=1.11.1.9> [Último acceso el 23 de julio de 2021].

BRENDA (BRAunschweig ENzyme DAtabase). The Comprehensive Enzyme Information System. 2020b. Information on EC 2.5.1.18 - glutathione transferase. [En línea] (Actualizado a julio de 2020). Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=2.5.1.18> [Último acceso el 23 de julio de 2021].

BRENDA (BRAunschweig ENzyme DAtabase). The Comprehensive Enzyme Information System. 2020c. Information on EC 1.8.1.7 - glutathione-disulfide reductase. [En línea] (Actualizado a julio de 2020). Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=1.8.1.7> [Último acceso el 23 de julio de 2021].

BRENDA (BRAunschweig ENzyme DAtabase). The Comprehensive Enzyme Information System. 2021a. Information on EC 6.3.2.2 - glutamate-cysteine ligase. [En línea] (Actualizado a enero de 2021). Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=6.3.2.2> [Último acceso el 25 de julio de 2021].

BRENDA (BRAunschweig ENzyme DAtabase). The Comprehensive Enzyme Information System. 2021b. Information on EC 6.3.2.3 - glutathione synthase. [En línea] (Actualizado a enero de 2021). Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=6.3.2.3> [Último acceso el 25 de julio de 2021].

BRENDA (BRAunschweig ENzyme DAtabase). The Comprehensive Enzyme Information System. 2021c. Information on EC 2.3.2.2 - gamma-glutamyltransferase. [En línea] (Actualizado a enero de 2021). Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=2.3.2.2#GENERAL%20INFORMATION> [Último acceso el 25 de julio de 2021].

Cakmak I, Yazici AM. (2010). Magnesium: A Forgotten element in crop. production. *Better Crop* 94(2): 23-25.

Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 12(4): 1181.

Cao S, Hodges JK, McCabe LD, Weaver CM. (2019). Magnesium requirements in children: Recommendations for reevaluation and comparison with current evidence for adults. *Nutr Today* 54(5): 195-206.

Cena H y Chieppa M. (2020). Coronavirus disease (COVID-19-SARS-CoV-2) and nutrition: Is infection in Italy suggesting a connection? *Front Immunol* 11: 944.

Chaigne-Delalande B, Li FY, O'Connor GM, Lukacs MJ, Jiang P, Zheng L, Shatzer A, Biancalana M, Pittaluga S, Matthews HF, Jancel TJ, Bleesing JJ, Marsh RA, Kuijpers TW, Nichols KE, Lucas CL, Nagpal S, Mehmet H, Su HC, Cohen JI, Uzel G, Lenardo MJ. (2013). Mg<sup>2+</sup> regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science* 341(6142): 186-191.

Chaudhry AH, Nayab S, Hussain SB, Ali M, Pan Z. (2021). Current Understandings on Magnesium Deficiency and Future Outlooks for Sustainable Agriculture. *Int J Mol Sci* 22(4): 1819.

Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 130(5): 2620-2629.

Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. (2020). COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: Protective role in women and children. *Front Pediatr* 23(8): 206.

Cooper ID, Crofts C, DiNicolantonio JJ, Malhotra A, Elliott B, Kyriakidou Y, Brookler KH. (2020). Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: Rationale for clinical management. *Open Heart* 7(2): e001356.

Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, Wallace TC, Guerrero-Romero F, Hruby A, Lutsey PL, Nielsen FH, Rodriguez-Moran M, Song Y, Van Horn LV. (2016). Perspective: The case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr* 7(6): 977-993.

Costello RB y Nielsen F. (2017). Interpreting magnesium status to enhance clinical care: Key indicators. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 20(6): 504-511.

Crosby V, Elin RJ, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. (2013). Magnesium. *J Pain Symptom Manage* 45(1): 137-144.

CuidatePlus. 2015. *Qué son los cálculos renales*. [En línea] (Actualizado al 2015). Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/urologicas/2002/04/04/son-calculos-renales-7421.html> [Último acceso el 17 de enero de 2021].

Curiel-García JA, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. (2008). Hypomagnesemia and mortality in patients with type 2 diabetes. *Magnes Res* 21(3): 163-166.

Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y, Li X, Franke AA, Costello RB, Rosanoff A, Nian H, Fan L, Murff H, Ness RM, Seidner DL, Yu C, Shrubsole MJ. (2018). Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: Results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 108(6): 1249-1258.

Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. (2007). Angiotensin II and inflammation: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 21(1): 20-27.

de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. (2012). Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 5(1): i15-i24.

de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95(1): 1-46.

De la Cruz-Góngora V, Gaona B, Villalpando S, Shamah-Levy T, Robledo R. (2012). Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 54(2): 135-145.

de las Heras N, Martín Giménez VM, Ferder L, Manucha W, Lahera V. (2020). Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19: Therapeutic effects of vitamin D. *Antioxidants* 9(9): 897.

Delgado PNG diseñado por 588ku. s.f. *Intestino*. [En línea] (Actualizado al s.f.). Disponible en: <https://es.pngtree.com> [Último acceso el 17 de enero de 2021].

Desbiens NA, Marx JJ Jr, Haas RG, Reinhart RA. (1992). Can the magnesium content of mononuclear blood cells be altered by oral magnesium supplementation? *Clin Biochem* 25(4): 289-292

DiNicolantonio JJ y O'Keefe JH. (2021). Magnesium and vitamin D deficiency as a potential cause of immune dysfunction, cytokine storm and disseminated intravascular coagulation in covid-19 patients. *Mo Med* 118(1): 68-73.

DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. (2018). Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart* 5(1): e000668.

Dizdar OS, Baspinar O, Kocer D, Dursun ZB, Avci D, Karakükcü C, Celik I, Gundogan K. (2016). Nutritional risk, micronutrient status and clinical outcomes: A prospective observational study in an infectious disease clinic. *Nutrients* 8(3): 124.

Dominguez LJ, Veronese N, Guerrero-Romero F, Barbagallo M. (2021). Magnesium in infectious diseases in older people. *Nutrients* 13(1):180.

Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. (1991). Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest* 88(2): 396-402.

Franco R y Cidlowski JA. (2009). Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. *Cell Death Differ* 16(10): 1303-1314.

Galan P, Preziosi P, Durlach V, Ribas L, Bouzid D, Fieux B, Favier A, Hercberg S. 1997. Dietary magnesium intake in french adult population. **En:** T. Theophanides and J. Anastassopoulou eds., *Magnesium: Current Status and New Developments*. Kluwer Academic Publishers, 147-149.

Geleijnse JM, Witteman JC, den Breeijen JH, Hofman A, de Jong PT, Pols HA, Grobbee DE. (1996). Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 14(6): 737-741.

Gombart AF, Pierre A, Maggini S. (2020). A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 12(1): 236.

Granseer A y Führs H. (2013). Magnesium mobility in soils as a challenge for soil and plant analysis, magnesium fertilization and root uptake under adverse growth conditions. *Plant Soil* 368(1-2): 5-21.

Gröber U, Schmidt J, Kisters K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 7(9): 8199-8226.

Guo W, Nazim H, Liang Z, Yang D. (2016). Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J* 4(2): 83-91.

Ham JY y Shon YH. (2020). Natural magnesium-enriched deep-sea water improves insulin resistance and the lipid profile of prediabetic adults: A randomized, double-blinded crossover trial. *Nutrients* 12(2): 515.

Hendrix P, Van Cauwenbergh R, Robberecht HJ, Deelstra HA. (1995). Measurement of the daily dietary calcium and magnesium intake in Belgium, using duplicate portion sampling. *Z Lebensm Unters Forsch* 201(3): 213-217.

Hermes Sales C, Azevedo Nascimento D, Queiroz Medeiros AC, Costa Lima K, Campos Pedrosa LF, Colli C. (2014). There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutr Hosp* 30(1): 200-204.

Hsu JM, Rubenstein B, Paleker AG. (1982). Role of magnesium in glutathione metabolism of rat erythrocytes. *J Nutr* 112(3): 488-496.

Huheey, J.E., Keiter E.A. y Keiter R.L., 1993. *Inorganic Chemistry: Principles of structure and reactivity*. Fourth edition. New York: HarperCollins College Publishers.

Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 18(9): 2103-2109

Ige AO, Adewoye, EO, Makinde EO. (2016). Oral magnesium potentiates glutathione activity in experimental diabetic rats. *Int J Diab Res* 5(2): 21-25.

Iotti S, Wolf F, Mazur A, Maier JA. (2020). The COVID-19 pandemic: Is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes Res* 33(2): 21-27.

ISAF. 2017. *¿Cuál es el hueso más largo del cuerpo humano? ¿Y el más pequeño?* [En línea] (Actualizado al 2017). Disponible en: <https://blog.institutoisaf.es/hueso-mas-largo-del-cuerpo-humano-mas-corto> [Último acceso el 17 de enero de 2021]

Jahnen-Dechent W y Ketteler M. (2012). Magnesium basics. *Clin Kidney J* 5(1): i3-i14.

Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. (2020). Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health* 8: 152.

Johnson S. (2001). The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses* 56(2): 163-710.

Kawasaki K, Kondoh E, Chigusa Y, Kawamura Y, Mogami H, Takeda S, Horie A, Baba T, Matsumura N, Mandai M, Konishi I. (2019). Metabolomic profiles of placenta in preeclampsia. *Hypertension* 73(3): 671-679.

Kladnitsky O, Rozenfeld J, Azulay-Debby H, Efrati E, Zelikovic I. (2015). The claudin-16 channel gene is transcriptionally inhibited by 1,25-dihydroxyvitamin D. *Exp Physiol* 100(1): 79-94.

Kutsal E, Aydemir C, Eldes N, Demirel F, Polat R, Taspnar O, Kulah E. (2007). Severe hypermagnesemia as a result of excessive cathartic ingestion in a child without renal failure. *Pediatr Emerg Care* 23(8): 570-572.

Laboratorista en proceso. 2016. *Suero y plasma* [En línea] (Actualizado al 2016). Disponible en: <https://laboratoristaenproceso.wordpress.com/2016/06/05/suero-y-plasma/> [Último acceso el 17 de enero de 2021]

Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, Greiffenstein P. (2020). Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>

- Laupland KB, Tabah A, Jacobs N, Ramanan M. (2020). Determinants of serum magnesium abnormalities and outcome among admissions to the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* 39(6): 793-797.
- Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JI, Uzel G, Su HC, Lenardo MJ. (2011). Second messenger role for  $Mg^{2+}$  revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature* 475(7357): 471-476.
- Lips P. (2006). Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 92(1): 4-8.
- Liu M y Dudley Jr. SC. (2020). Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants* 9(10): 907.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. (2020a). The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation* 142(1): 68-78.
- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. (2020b). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 43(4): 328-333.
- Maguire ME y Cowan JA. (2002). Magnesium chemistry and biochemistry. *BioMetals* 15(3): 203-210.
- Maier JA, Castiglioni S, Locatelli L, Zocchi M, Mazur A. (2021). Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Semin Cell Dev Biol* 115: 37-44.
- Martin H, Uring-Lambert B, Adrian M, Lahlou A, Bonet A, Demougeot C, Devaux S, Laurant P, Richert L, Berthelot A. (2008). Effects of long-term dietary intake of magnesium on oxidative stress, apoptosis and ageing in rat liver. *Magnes Res* 21(2): 124-130.
- Mataix J, Aranda P, López-Jurado M, Sánchez C, Planells E, Llopis J. (2006). Factors influencing the intake and plasma levels of calcium, phosphorus and magnesium in southern Spain. *Eur J Nutr* 45(6): 349-354.
- Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. (1984). Voltage-dependent block by  $Mg^{2+}$  of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309(5965): 261-263
- Mazidi M, Rezaie P, Banach M. (2018). Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 14(4): 707-716.

- Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. (2007). Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 458(1): 48-56.
- Meister A. (1988). Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem* 263(33): 17205-17208.
- Mejía-Rodríguez F, Shamah-Levy T, Villalpando S, García-Guerra A, Méndez-Gómez Humarán I. (2013). Iron, zinc, copper and magnesium deficiencies in Mexican adults from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 55(3): 275-284.
- Mills BJ, Lindeman RD, Lang CA. (1986). Magnesium deficiency inhibits biosynthesis of blood glutathione and tumor growth in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 181(3): 326-332.
- Minnich V, Smith MB, Brauner MJ, Majerus PW. (1971). Glutathione biosynthesis in human erythrocytes. I. Identification of the enzymes of glutathione synthesis in hemolysates. *J Clin Invest* 50(3): 507-513.
- Mohammadi H, Shamsirian A, Eslami S, Shamsirian D, Ebrahimzadeh MA. (2020). Magnesium sulfate stenuates lethality and oxidative damage induced by different models of hypoxia in mice. *Biomed Res Int* 2020: 2624734.
- Morais JB, Severo JS, de Oliveira AR, Cruz KJ, da Silva Dias TM, de Assis RC, Colli C, do Nascimento Marreiro D. (2017a). Magnesium status and its association with oxidative stress in obese women. *Biol Trace Elem Res* 175(2): 306-311.
- Morais JB, Severo JS, Santos LR, de Sousa Melo SR, de Oliveira Santos R, de Oliveira AR, Cruz KJ, do Nascimento Marreiro D. (2017b). Role of magnesium in oxidative stress in individuals with obesity. *Biol Trace Elem Res* 176(1): 20-26.
- Morales-Ruán Mdel C, Villalpando S, García-Guerra A, Shamah-Levy T, Robledo-Pérez R, Avila-Arcos MA, Rivera JA. (2012). Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years. *Salud Publica Mex* 54(2): 125-134.
- Mortensen L, Hyldstrup L, Charles P. (1997). Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Eur J Endocrinol* 136(1): 52-60.

Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, Hohensinner P, Basílio J, Petzelbauer P, Assinger A, Schmid JA. (2019). Cell Type-Specific Roles of NF- $\kappa$ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol* 10: 85.

Muñoz, A. Computer Hoy. 2015. *Científicos consiguen crear un músculo artificial*. [En línea] (Actualizado al 2015). Disponible en: <https://computerhoy.com/noticias/life/cientificos-consiguen-crear-musculo-artificial-23145> [Último acceso el 17 de enero de 2021].

Nelson, D.L. y Cox, M.M. 2013. Bioenergetics and biochemical reaction types. **En:** D.L. Nelson, y M.M. Cox, eds. *Lehninger Principles of Biochemistry* (Sixth Edition). New York: W.H. Freeman and Company, 505-542.

Nielsen FH. (2010). Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr Rev* 68(6): 333-340.

Nielsen FH. (2018). Dietary magnesium and chronic disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 25(3): 230-235.

Nielsen FH, Milne DB, Klevay LM, Gallagher S, Johnson L. (2007). Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. *J Am Coll Nutr* 26(2): 121-132.

NIH (National Institutes of Health). Office of Dietary Supplements. 2020. *Magnesium – Health Professional*. [En línea] (Actualizado al 25 de septiembre de 2020). Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/#en1> [Último acceso el 17 de enero de 2021]

Oestreicher J y Morgan B. (2019). Glutathione: subcellular distribution and membrane transport 1. *Biochem Cell Biol* 97(3): 270-289.

Onishi S y Yoshino S. (2006). Cathartic-induced fatal hypermagnesemia in the elderly. *Intern Med* 45(4): 207-210.

Paolini Hnos. s.f. *Lesiones en los Tejidos Blandos: Hemorragias*. [En línea]. (Actualizado al s.f.) Disponible en: <http://www.paolini.com.ar/lesiones-los-tejidos-blandos-hemorragias/> [Último acceso el 17 de enero de 2021].

Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, Saxena R, Kumar A, Gupta N, Dwivedi SN, Singh R, Singh P. (2004). Prevalence of multiple micronutrient deficiencies amongst pregnant women in a rural area of Haryana. *Indian J Pediatr* 71(11): 1007-1014.

Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. (2014). Hypomagnesemia: A clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7: 219-230.

psicolog.org. 2018. *Regulación del Sistema Respiratorio*. [En línea]. (Actualizado al 2018) Disponible en: <https://psicolog.org/regulacin-del-sistema-respiratorio.html?page=2> [Último acceso el 17 de enero de 2021].

Quamme GA. (2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 24(2): 230-235.

Quilliot D, Bonsack O, Jaussaud R, Mazur A. (2020). Dymagnesemia in Covid-19 cohort patients: prevalence and associated factors. *Magnes Res* 33(4): 114-122.

Reddy P y Edwards LR. (2019). Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther* 26(1): e124-e132.

Rios FJ, Zou ZG, Harvey AP, Harvey KY, Nosalski R, Anyfanti P, Camargo LL, Lacchini S, Ryazanov AG, Ryazanova L, McGrath S, Guzik TJ, Goodyear CS, Montezano AC, Touyz RM. (2020). Chanzyme TRPM7 protects against cardiovascular inflammation and fibrosis. *Cardiovasc Res* 116(3): 721-735.

Rodríguez-Ramírez M, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Madero A, Brito-Zurita O, Pérez-Fuentes R, Revilla-Monsalve C, Islas-Andrade S, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. (2015). Prevalence of prehypertension in Mexico and its association with hypomagnesemia. *Am J Hypertens* 28(8): 1024-1030.

Romani A. (2007). Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Arch Biochem Biophys* 458(1): 90-102.

Rosanoff A. (2013). Changing crop magnesium concentrations: Impact on human health. *Plant Soil* 368(1-2): 139-153.

Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. (2012). Suboptimal magnesium status in the United States: Are the health consequences underestimated? *Nutr Rev* 70(3): 153-164.

Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46(5): 846-848.

Rukshin V, Shah PK, Cercek B, Finkelstein A, Tsang V, Kaul S. (2002). Comparative antithrombotic effects of magnesium sulfate and the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatide in a canine model of stent thrombosis. *Circulation* 105(16): 1970-1975.

Rylander R, Remer T, Berkemeyer S, Vormann J. (2006). Acid-base status affects renal magnesium losses in healthy, elderly persons. *J Nutr* 136(9): 2374-2377.

Sanjuliani AF, de Abreu Fagundes VG, Francischetti EA. (1996). Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. *Int J Cardiol* 56(2): 177-183.

Schlingmann, K.P. y Konrad, M., 2020. Magnesium homeostasis, **En:** P. John., T. Bilezikian, J. Martin, L. Thomas, Clemens, J. Clifford, Rosen. eds. *Principles of Bone Biology* (Fourth Edition). New York: Academic Press, 509-525.

Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M. (2019). The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 27(4): 649-661.

Siener R y Hesse A. (1995). Influence of a mixed and a vegetarian diet on urinary magnesium excretion and concentration. *Br J Nutr* 73(5): 783-790.

Sobczak AIS, Phoenix FA, Pitt SJ, Ajjan RA, Stewart AJ. (2020). Reduced plasma magnesium levels in type-1 diabetes associate with prothrombotic changes in fibrin clotting and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 120(2): 243-252.

Spronk HM, Govers-Riemslog JW, ten Cate H. (2003). The blood coagulation system as a molecular machine. *Bioessays* 25(12): 1220-1228.

Syedmoradi L, Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. (2011). Prevalence of hypo- and hypermagnesemia in an Iranian urban population. *Ann Hum Biol* 38(2): 150-155.

Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng B, Teh YE, Thien SY, Wong HM, Tern P, Chandran M, Chay J, Nagarajan C, Sultana R, Low J, Ng HJ. (2020). Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 79-80: 111017.

Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD. (2020a). Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol* 886: 173546.

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020b). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18(4): 844-847.

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. (2020c). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 18(5): 1094-1099.

Toromanoff A, Ammann P, Mosekilde L, Thomsen JS, Riond JL. (1997). Parathyroid hormone increases bone formation and improves mineral balance in vitamin D-deficient female rats. *Endocrinology* 138(6): 2449-2457.

Touvier M, Lioret S, Vanrullen I, Boclé JC, Boutron-Ruault MC, Berta JL, Volatier JL. (2006). Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimization of food fortification. *Int J Vitam Nutr Res* 76(6): 343-351.

Touyz RM. (2008). Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: Implications in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294(3): H1103-H1118.

USDA (United States Department of Agriculture). Agricultural Research Service. 2019. *Usual Nutrient Intake from Food and Beverages, by Gender and Age, What We Eat in America, NHANES 2013-2016*. [En línea] (Actualizado al 2019) Disponible en: <http://www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/fsrg> [Último acceso el 17 de enero de 2021].

USDA (United States Department of Agriculture). Agricultural Research Service. 2020a. *FoodData Central*. [En línea] (Actualizado al 2020). Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/> [Último acceso el 22 de abril de 2021].

USDA (United States Department of Agriculture). Agricultural Research Service. 2020b. *Magnesium*. [En línea] (Actualizado al 30 de abril de 2020). Disponible en: <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/docs/magnesium/> [Último acceso el 22 de abril de 2021].

Vezzoli G, Macrina L, Magni G, Arcidiacono T. (2019). Calcium-sensing receptor: Evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis. *Urolithiasis* 47(1): 23-33.

Vormann J. (2003). Magnesium: Nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med* 24(1-3): 27-37

Vormann J. (2016). Magnesium: Nutrition and homoeostasis. *AIMS Public Health* 3(2): 329-340.

Vormann J y Anke M. (2002). Dietary magnesium: supply, requirements and recommendations—results from duplicate and balance studies in man. *J Clin Basic Cardiol* 5(1): 49-53.

Wallace TC. (2020). Combating COVID-19 and building immune resilience: A potential role for magnesium nutrition? *J Am Coll Nutr* 39(8): 685-693.

Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. (2020). Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 221(11): 1762-1769.

Wang JL, Shaw NS, Yeh HY, Kao MD. (2005). Magnesium status and association with diabetes in the Taiwanese elderly. *Asia Pac J Clin Nutr* 14(3): 263-269

Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. (2017). A Test in Context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol* 70(19): 2411-2420.

Wiles ME, Wagner TL, Weglicki WB. (1997). Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production. *Life Sci* 60(3): 221-236.

Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12(1): 8.

Yang P y Wang X. (2020). COVID-19: A new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol* 17(5): 555-557.

Zemel PC, Zemel MB, Urberg M, Douglas FL, Geiser R, Sowers JR. (1990). Metabolic and hemodynamic effects of magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 51(4): 665-669.

Zhan J, Wallace TC, Butts SJ, Cao S, Ansu V, Spence LA, Weaver CM, Gletsu-Miller N. (2020). Circulating ionized magnesium as a measure of supplement bioavailability: Results from a pilot study for randomized clinical trial. *Nutrients* 12(5): 1245.

Zhang H, Jay Forman H, Choi J. 2005.  $\Gamma$ -Glutamyl transpeptidase in glutathione biosynthesis. **En:** *Methods in Enzymology (Vol. 401)*. Elsevier, 468-483.

Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 55(5): 105954.

Zhang X, Del Gobbo LC, Hruby A, Rosanoff A, He K, Dai Q, Costello RB, Zhang W, Song Y. (2016). The circulating concentration and 24-h urine excretion of magnesium dose- and time-dependently respond to oral magnesium supplementation in a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr* 146(3): 595-602.