

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL EFECTO ANTIARRITMICO Y PROARRITMICO DEL MAGNESIO

JAIME GRIN¹, OSCAR A. PELLIZZON², AUGUSTO RAYNALD¹

¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; ² Centro de Arritmias, Hospital Provincial del Centenario; Cátedra de Patología Médica I, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Resumen El objetivo fue analizar en perros, los efectos del $MgCl_2$ y del $MgSO_4$ sobre los mecanismos electrofisiológicos que pudieran vincularse con las acciones antiarrítmicas y proarrítmicas de estas soluciones. Se estudiaron previamente los parámetros farmacocinéticos del $MgCl_2$ y del $MgSO_4$; ambos mostraron que el Mg plasmático disminuye exponencialmente (constante beta de $0,118 \pm 0,013 \text{ h}^{-1}$), $t_{1/2}$ de eliminación de $6,02 \pm 0,68 \text{ h}$ y una Vda de $0,259 \pm 0,02 \text{ l/kg}$. Posteriormente se estudiaron dos grupos de animales — Grupo I: dieta normal. Grupo II A: dieta sin Mg + clortalidona + K y Grupo II B: dieta sin Mg + clortalidona + KCl + $MgSO_4$. Se midieron los electrolitos y las variables electrofisiológicas por medio de estimulación ventricular programada. El grupo I mostró que la administración de $MgSO_4$ endovenoso disminuye el Na, el K y el umbral de fibrilación ventricular (UFV) y prolonga el período refractario efectivo ventricular (PREV). El $MgCl_2$ no modifica el UFV, pero prolonga el PREV, el A-H, el QTc y el PQ. El $MgSO_4$ aumenta la excreción de K urinario en forma significativamente mayor que el $MgCl_2$. La administración de NaCl no alteró las variables electrofisiológicas pero el $NaSO_4$ disminuyó el K plasmático, sin modificar el UFV. El Grupo II A presentó descenso del K y Mg plasmático, linfocitario y miocárdico, disminución del PREV y del UFV y aumento del QTc. A este grupo se le administró en forma aguda: 1) $MgSO_4$ que provocó mayor descenso del UFV y del K plasmático y aumento del PREV y 2) KCl que aumentó el K plasmático y el UFV. El grupo II B no modificó los electrolitos ni las variables electrofisiológicas. Se concluye que los efectos antiarrítmicos observados en clínica por la administración de sales de Mg se deberían probablemente a la prolongación del PREV. Sin embargo, la depleción de K inducida por el $MgSO_4$ puede provocar un descenso del UFV, efecto proarrítmico que se podría evitar utilizando $MgCl_2$.

Palabras clave: umbral de fibrilación ventricular, estimulación ventricular programada, antiarrítmicos, proarritmia

El Mg es el segundo catión de mayor concentración intracelular en el cuerpo humano y está comprometido en más de trescientas reacciones enzimáticas que incluyen: uso de la glucosa, síntesis de ácidos grasos, ácidos nucleicos y proteínas; metabolismo del adenosín-trifosfato; contrac-

ción muscular; sistema de transporte de membrana¹.

En investigaciones recientes al Mg se le ha atribuido un rol importante en muchos aspectos de las enfermedades cardíacas: control de la hipertensión arterial², reducción de la mortalidad en el infarto agudo de miocardio^{3,4}, vasoespasma coronario⁵, muerte súbita en poblaciones alimentadas con aguas blandas⁶ y en el tratamiento de las arritmias digitálicas^{7,8} y por drogas antiarrítmicas^{9,10}.

Recibido: 7-IX-1995

Aceptado: 19-I-1996

Dirección postal: Dr. Oscar A. Pellizzón, Ocampo 1969, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina

Estudios epidemiológicos y clínicos vincularon la aparición de arritmias y muerte súbita a estados hipomagnesémicos^{11, 17}. Distintos autores preconizaron el uso de Mg para el tratamiento de las arritmias^{13, 18} pero existen pocos estudios sistematizados que permitan avalar este tratamiento¹⁹. La mayoría de esos estudios evalúan el efecto antiarrítmico del Mg en modelos clínicos y experimentales de isquemia aguda, en los que el efecto anticálcico de este catión resulta predominante^{20, 21}. En la literatura no se señalan diferencias entre la utilización de soluciones de $MgCl_2$ o de $MgSO_4$.

El objetivo de este estudio fue el de analizar el efecto de los aniones (Cl y SO_4) sobre las variables y mecanismos electrofisiológicos que pudieran vincularse con las acciones antiarrítmicas y proarrítmicas de las soluciones de Mg.

Material y métodos

Se eligieron perros de raza no determinada, de ambos sexos, cuyo peso osciló entre 7 y 15 kilogramos. A todos ellos se les realizó un electrocardiograma de control, siendo desechados aquellos con alteraciones en el mismo.

Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico 35 mg/kg vía intraperitoneal y sometidos a respiración artificial a través de una cánula endotraqueal con un respirador Harvard de volumen constante.

Se colocaron en tórax tres electrodos de aguja conectados a un electrocardiógrafo Nihon Koden con una velocidad de registro de 50 mm/seg y dos electrodos subcutáneos conectados a un desfibrilador Medelec DS 400.

Por vena femoral se introdujo un catéter cuadripolar hasta alcanzar el ventrículo derecho. Se anticoaguló con 50 mg de heparina endovenosa (EV).

Por arteria femoral se introdujo un catéter conectado a un transductor Gould DTX y éste a un osciloscopio Dyne de dos canales para el registro de la presión arterial media (PAM).

Se registró la activación del haz de His²² mediante un osciloscopio Tektronix 502 A a una velocidad de barrido de 50 mseg/cm equipado con una cámara fotográfica.

Las variables electrofisiológicas se determinaron mediante un estimulador programable especialmente diseñado para estos experimentos, con capacidad de enviar 10 estímulos, con intensidad de corriente variable (0,25-160 mA), a intervalos S1-S1 modificables entre 90-900 mseg y el último estímulo, S1-S2, acortados con decrementos escalonados de 1 mseg con respecto a los iniciales²³.

Se midieron las siguientes variables electrofisiológicas:

1. *Umbral de captura ventricular (UCV)*: definida como la intensidad de corriente que permitía la captura de todos los estímulos (la cual debía ser menor de 1 mA).

2. *Período refractario efectivo ventricular (PREV)*: el menor intervalo S1-S2 capaz de obtener activación ventricular propagada con una intensidad de corriente doble al umbral.

3. *Umbral de fibrilación ventricular (UFV)*: menor intensidad de corriente aplicada en la diástole eléctrica que provocara FV sostenida, la que se buscó elevando la intensidad de los estímulos en escalones de 5 mA y el acople entre el S1-S2 en decrementos de 1 mseg cubriendo la diástole eléctrica ventricular hasta obtener respuesta conducida o desencadenar FV. Se desfibriló a los pocos segundos.

4. *Intervalo QT corregido (QTc)*: se calculó según la fórmula de Bazett²⁴ a una velocidad de 50 mm/seg.

Las soluciones de Mg, Ca y Na se administraron por vía EV en un período de 10 minutos y se dejaron transcurrir 90 minutos antes de efectuar las mediciones de las variables electrofisiológicas.

Las muestras de sangre se obtuvieron por medio de un catéter colocado en la vena cava inferior y se midieron el Na y el K plasmático mediante un fotómetro de llama Beckman automático y el Ca y Mg en un espectrofotómetro de absorción atómica Metrolab 250 AA y el linfocitario utilizando el procedimiento de separación del Ficol Hypaque²⁵.

Se obtuvieron muestras biópsicas de miocardio del ventrículo derecho para medir K y Mg intracelular²⁶.

Durante los experimentos se mantuvo el ambiente a una temperatura aproximada a 20°C.

Los animales se dividieron en dos grupos experimentales:

Grupo I (40 perros)

Se estudiaron los cambios electrofisiológicos cardíacos y las modificaciones electrolíticas plasmáticas y urinarias inducidas por la infusión aguda de soluciones de 2 mEq/kg $MgCl_2$ y 2 mEq/kg $MgSO_4$.

Los cambios en la eliminación urinaria de K y Mg se evaluaron recogiendo la orina mediante sonda vesical dos horas después de las infusiones de Cl y $MgSO_4$ (0,8 mEq/Kg de Mg).

Grupo II (42 perros)

Luego de un período de adaptación con dieta cárnea, se midieron las variables electrofisiológicas y el K y Mg plasmático, linfocitario y miocárdico.

Posteriormente los animales se dividieron en dos subgrupos:

Grupo IIA: dieta sin Mg^{27} + clortalidona 50 mg/día + suplemento de KCl_2 1500 mg/día.

Grupo IIB: dieta sin Mg + clortalidona 50 mg/día + suplemento de KCl_2 1500 mg/día + $MgSO_4$ 1000 mg/día.

Todos los animales de este grupo recibieron la dieta establecida durante 15 días. Luego de ese lapso se determinaron nuevamente las variables electrofisiológicas y los electrolitos en linfocitos, miocardio y plasma.

En el grupo II A, además, se estudiaron los efectos de la administración aguda de soluciones de MgSO_4 0,2 mEq/kg o KCl_2 0,4 mEq/kg.

Los resultados se analizaron según los casos utilizando los métodos estadísticos de pendientes múltiples, análisis de covarianza para establecer similitud de pendientes, análisis de la varianza para comparar tratamientos y test de «t» para pequeñas muestras con el fin de evaluar diferencias de tratamientos y grupo control²⁸.

Resultados

Estudios farmacocinéticos

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de las soluciones de MgCl_2 y MgSO_4 por vía EV debido a que no se encontraron estos datos en la literatura.

Los análisis farmacocinéticos llevados a cabo con el MgCl_2 permitieron demostrar que el Mg plasmático disminuye en forma exponencial con una constante beta de $0,118 \pm 0,013 \text{ h}^{-1}$, lo que permitió calcular un $t_{1/2}$ de eliminación de $6,02 \pm 0,68 \text{ h}$ y un V_{da} (con la Ct_0 , a la que se sustrajo el valor basal de Mg) de $0,259 \pm 0,02 \text{ l/Kg}^{-1}$ (Fig. 1). Las pendientes fueron similares para las tres dosis estudiadas (7,5; 10 y 12,5 mg/kg), lo que se comprobó con el análisis de covarianza.

Los resultados fueron similares cuando se utilizó MgSO_4 .

La obtención de estos parámetros permitieron calcular las dosis de Mg para obtener las concentraciones plasmáticas deseadas.

Grupo I

La administración de 2 mEq/kg de MgSO_4 disminuyó el Na (140 ± 8 a 125 ± 5) y el K plasmático ($4 \pm 0,5$ a $3 \pm 0,2$) y no modificó el Ca ($5 \pm 0,2$ a $4,9 \pm 0,1$); mientras que 2 mEq/kg de MgCl_2 no alteraron ninguno de los cationes medidos -Na: 142 ± 8 a 143 ± 9 ; K: $4,1 \pm 0,2$ a $4 \pm 0,3$; Ca: $4,9 \pm 0,2$ a $5 \pm 0,1$ (Fig. 2).

Debido a que las alteraciones en la PAM y FC se manifestaron en los minutos iniciales de las infusiones de Mg se dejaron transcurrir 90 minutos antes de medir las variables electrofisiológicas.

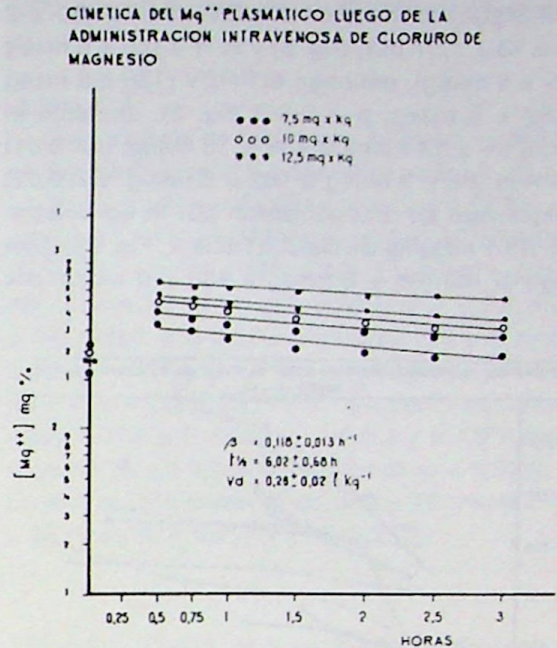


Fig. 1.— Cinética del Mg plasmático luego de la administración EV de MgCl_2 (7,5; 10 y 12,5 mg/kg).

El MgSO_4 no modificó el UCV, prolongó el PREV (142 ± 5 msec a 178 ± 4 msec, $p < 0,05$) siendo este efecto función de la concentración plasmática de Mg (Fig. 3) y disminuyó el UFV (27 ± 3 mA a 11 ± 2 mA, $p < 0,01$) cuando las concentraciones plasmáticas eran más del doble del valor basal (Fig. 4 y Tabla 1).

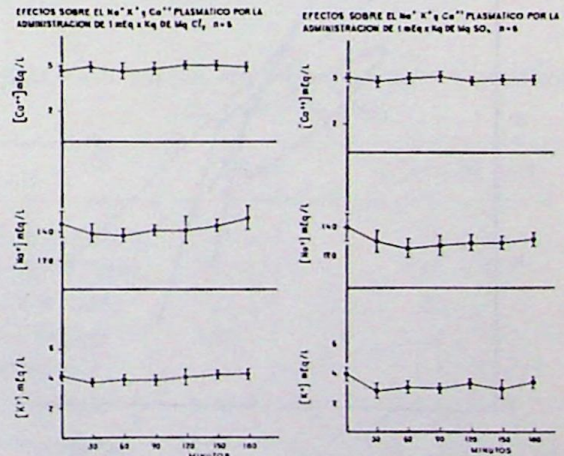


Fig. 2.— Alteraciones del Na, K y Ca plasmático por la administración de 2 mEq/kg de MgCl_2 y 2 mEq/kg de MgSO_4 ($n = 5$ e.s. para cada tratamiento).

El $MgCl_2$ no modificó el UCV, el UFV (30 ± 2 mA a $33 \pm 1,87$ mA) (fig. 5) y el H-V (26 ± 6 mseg a 29 ± 5 mseg), prolongó el PREV (138 ± 8 mseg a 182 ± 5 mseg, $p < 0,05$) (fig. 3), aumentó el QTc (366 ± 14 mseg a 483 ± 13 mseg, $p < 0,01$) y el A-H (68 ± 9 mseg a 102 ± 8 mseg, $p < 0,02$) efectos que se antagonizaron por la administración de 1 mEq/kg de $CaCl_2$ (Tabla 2, Fig. 6) y prolongó el PQ (96 ± 8 mseg a 130 ± 9 mseg, $p <$

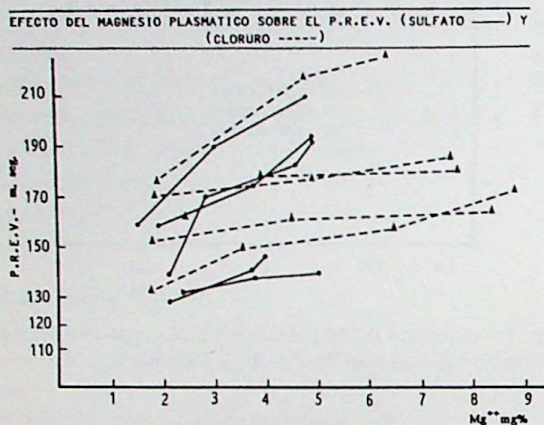


Fig. 3.— Relación del período refractario efectivo ventricular (PREV) con la concentración plasmática de Mg.

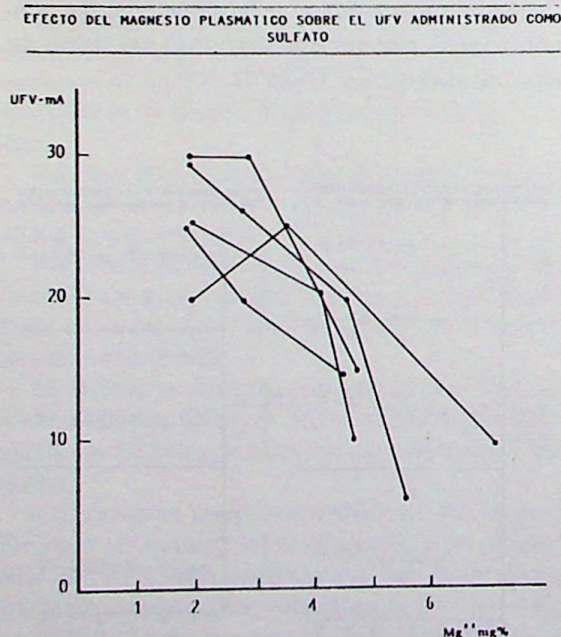


Fig. 4.— Relación entre el Mg plasmático y el umbral de fibrilación ventricular (UFV) con la administración de 1 mEq/kg de $MgSO_4$. Los puntos unidos corresponden al mismo experimento.

TABLA 1.- Efecto comparativo entre el sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro y sulfato de magnesio sobre el umbral de fibrilación ventricular

	UFV	n
Sulfato de sodio	$29 \pm 2,91$	5
Cloruro de sodio	$31 \pm 5,34$	5
Cloruro de Magnesio	$33 \pm 1,87$	5
Sulfato de Magnesio	11 ± 2	5

Ref.: UFV: Umbral de fibrilación ventricular. n = número. Se utilizaron dosis equivalentes de cloruro y sulfato de sodio para descartar el efecto anión. El UFV se midió a los 90 minutos de la segunda dosis (cada dosis fue de 1 mEq/kg). Se verificaron diferencias entre tratamientos ($F = 9,23$, $p < 0,01$), siendo el grupo sulfato el que presentó los menores valores (sulfato de magnesio vs. cloruro de magnesio: T (Tukey) = 3,29 $p < 0,05$).

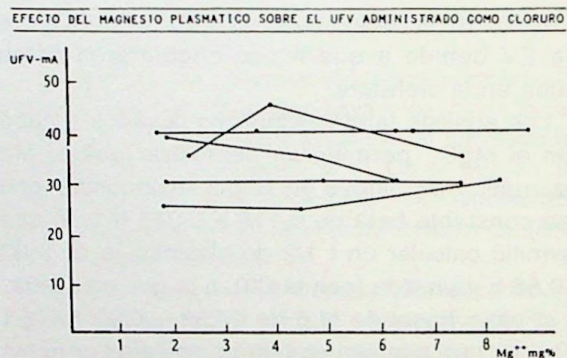


Fig. 5.— Relación entre el Mg plasmático y el umbral de fibrilación ventricular (UFV) con la administración de 1 mEq/kg de $MgCl_2$. Los puntos unidos corresponden al mismo experimento.

0,02) efecto que no revirtió con la administración de $CaCl_2$ ya que este catión acortó el A-H (102 ± 8 mseg a 70 ± 7 mseg, $p < 0,02$) pero prolongó el H-V (29 ± 5 mseg a 58 ± 6 mseg, $p < 0,01$) (Fig. 6).

El $MgSO_4$ aumentó la excreción de K en forma significativamente mayor que el Cl_2Mg ($0,53 \pm 0,02$ mEq/l vs $0,29 \pm 0,015$ mEq/l, $p < 0,01$) (Fig. 7).

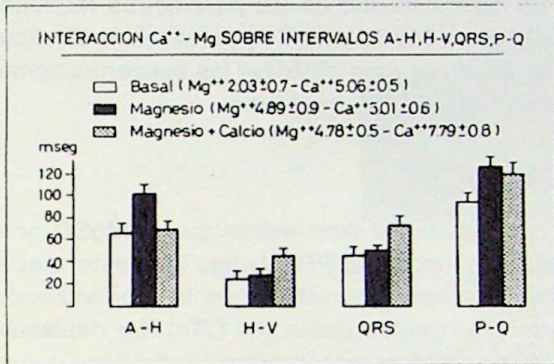
La administración de NaCl en cantidades equivalentes a las de $MgCl_2$ no modificó los parámetros electrofisiológicos ni los electrolitos plasmáticos medidos (Tabla 3).

El Na_2SO_4 en dosis equivalentes a las del $MgSO_4$ disminuyó el K plasmático ($4,5 \pm 0,13$ a $3,7 \pm 0,22$ mEq/l, $p < 0,02$) pero no modificó el

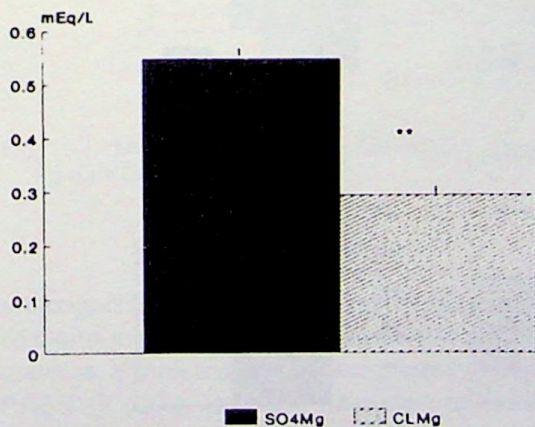
TABLA 2.— Interacción calcio-magnesio en la duración del intervalo QT corregido

	QTc	n
Basal	366 ± 14	7
Cloruro de magnesio	438 ± 13*	7
Cloruro de magnesio- Cloruro de calcio	375 ± 13	7

Ref.: * p < 0,01

Fig. 6.— Interacción Ca-Mg sobre la conducción auriculoventricular (A-H) y ventricular (H-V), QRS e intervalo PQ por la administración de 1 mEq/kg de $MgCl_2$. Las variables electrofisiológicas se midieron a los 15 minutos de haber sido infundida. Posteriormente se administró 1 mEq/kg de $CaCl_2$ y a los 10 minutos se evaluaron nuevamente estas variables.

Excreción de K urinario (n=10)

Fig. 7.— Efecto comparativo sobre la excreción urinaria de K por la administración de 0,8 mEq/kg de $MgCl_2$ y $MgSO_4$.UFV ($32 \pm 3,8$ msec a $29 \pm 2,9$ msec) (tablas 1 y 4).

Grupo II A.

Los animales de este grupo tuvieron un descenso significativo en el K plasmático ($4,5 \pm 0,15$ mEq/l a $2,9 \pm 0,10$; $p < 0,0001$), linfocitario ($2,83 \pm 16$ mM/kg a $2,37 \pm 11$ mM/kg; $p < 0,001$) y miocárdico (309 ± 20 mM/kg a 225 ± 12 ; $p < 0,001$), asimismo, disminuyó el Mg plasmático ($1,2 \pm 0,1$ mEq/l a $0,8$ mEq/l; $p < 0,01$), linfocitario (50 ± 6 mM/kg a 39 ± 7 mM/kg; $p < 0,05$) y miocárdico (49 ± 5 a 36 ± 4 ; $p < 0,05$). El PREV descendió de 159 ± 8 msec a 130 ± 6 msec ($p < 0,01$) y el UFV disminuyó de $36 \pm 1,3$ mA a 28 ± 3 mA ($p < 0,001$). En cambio el QTc aumentó de 350 ± 16 msec a 433 ± 25 msec ($p < 0,01$) (Fig. 8 A y B).

TABLA 3.— Efectos de la administración de 2 mEq/kg de cloruro de sodio

	Basal	Cloruro de sodio
P.A.M. (mmHg)	116 ± 5	119 ± 4
P.R.E.V. (ms)	136 ± 7	136 ± 9
U.F.V. (mA)	35 ± 4	31 ± 6
Na (mEq/l)	139 ± 8	141 ± 7
K (mEq/l)	$4,6 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$
Ca (mEq/l)	$5,1 \pm 0,7$	$6,01 \pm 0,6$

Ref.: P.A.M.: presión arterial media. P.R.E.V.: período refractario efectivo ventricular. U.F.V.: umbral de fibrilación ventricular. Na: sodio. K: potasio. Ca: calcio.

TABLA 4.— Efectos de la administración de 2 mEq/kg de sulfato de sodio

	Basal	Sulfato de sodio
P.A.M. (mmHg)	111 ± 4	113 ± 2
P.R.E.V. (ms)	137 ± 7	129 ± 9
U.F.V. (mA)	27 ± 5	29 ± 7
Na (mEq/l)	136 ± 7	132 ± 10
K (mEq/l)	$4,5 \pm 0,13$	$3,7 \pm 0,22^*$
Ca (mEq/l)	$4,99 \pm 0,6$	$5,01 \pm 0,4$

Ref.: P.A.M.: presión arterial media. P.R.E.V.: período refractario efectivo ventricular. U.F.V.: umbral de fibrilación ventricular. Na: sodio. K: potasio. Ca: calcio.
* $p < 0,02$

Luego fueron sometidos a dos tratamientos diferentes:

1. Perfusión aguda de 0,2 mEq/Kg de MgSO_4 ; provocó un aumento del Mg plasmático de $0,75 \pm 0,1$ a $1,3 \pm 0,09$ ($p < 0,01$), mayor descenso del UFV (27 ± 2 mA a 9 ± 1 mA; $p < 0,001$), del K plasmático ($2,9 \pm 0,1$ mEq/l a $2,2 \pm 0,15$ mEq/l, $p < 0,01$) y un aumento del PREV de 126 ± 7 mseg a 180 ± 8 mseg ($p < 0,05$) (Fig. 9).

2. Perfusión aguda de 0,4 mEq/kg de KCl: aumentó el K plasmático de $2,8 \pm 0,15$ mEq/l a $4,7 \pm 0,1$ mEq/l ($p < 0,05$) y el UFV de $30 \pm 1,7$ mA a 37 ± 1 mA ($p < 0,05$) (Fig. 10).

Grupo II B.

En este grupo no se modificaron los electrolitos ni las variables electrofisiológicas respecto a los valores basales (Fig. 11 A y B).

Discusión

En los últimos años, la literatura se ha ocupado profusamente de los efectos beneficiosos del

Mg para el tratamiento de diferentes patologías cardiovasculares²⁻¹⁰.

Sin embargo, no se han discriminado los mecanismos involucrados en estos potenciales beneficios, atribuyéndose los mismos a causas diversas: efectos anticálcicos, hemodinámicos, antiarrítmicos, antiagregantes plaquetarios²⁹.

Nuestro estudio pretende distinguir los efectos de la administración de Mg en estados de normo e hipomagnesemia y los posibles mecanismos involucrados en las acciones anti y proarrítmicas de este catión y de los aniones Cl y SO_4 .

La determinación de los parámetros farmacocinéticos de MgCl_2 y MgSO_4 permitieron el cálculo de las dosis para alcanzar las concentraciones plasmáticas de Mg deseadas.

Grupo I.

Los resultados demuestran que el MgSO_4 y el MgCl_2 prolongan el PREV (fig. 3) y este efecto podría vincularse al retardo en la repolarización ventricular (prolongación del QTc). La depresión del K plasmático, una interacción del Mg-Ca o el bloqueo de los canales de K podrían explicar la

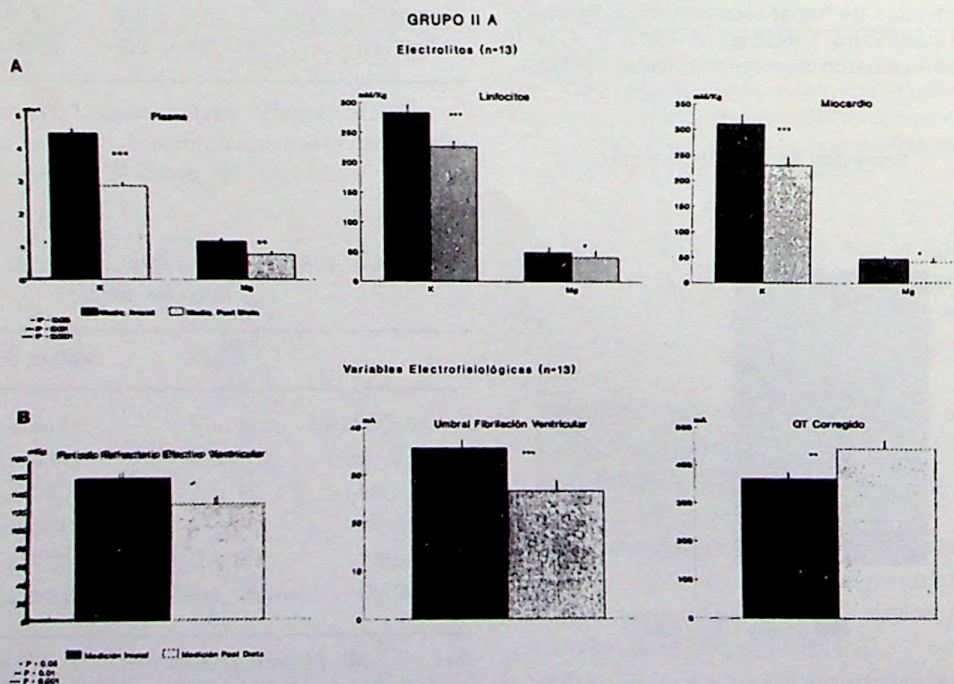


Fig. 8.— A: Efectos sobre el K y Mg plasmático, linfocitario y miocárdico inducidos por dieta sin Mg, clortalidona y K. B: Alteraciones producidas sobre las variables electrofisiológicas por el mismo tratamiento.

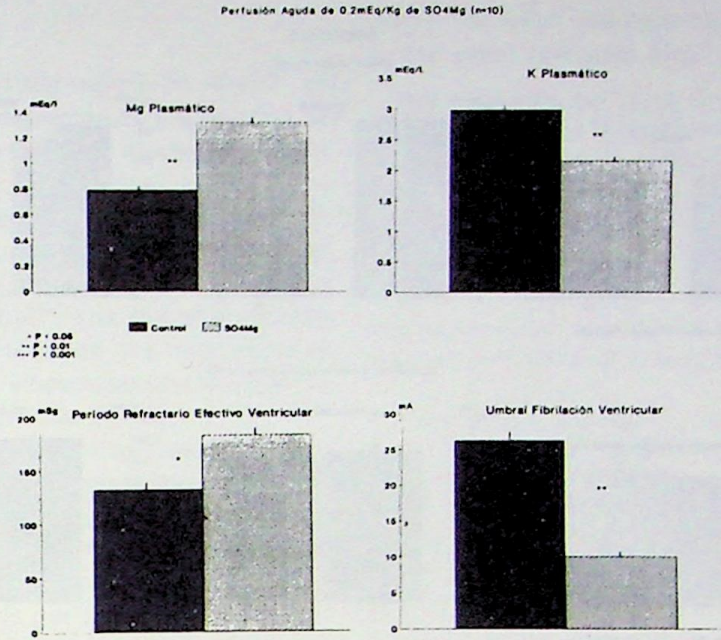


Fig. 9.— Efecto de la administración de 0,2 mEq/kg de MgSO_4 sobre el K plasmático y variables electrofisiológicas.

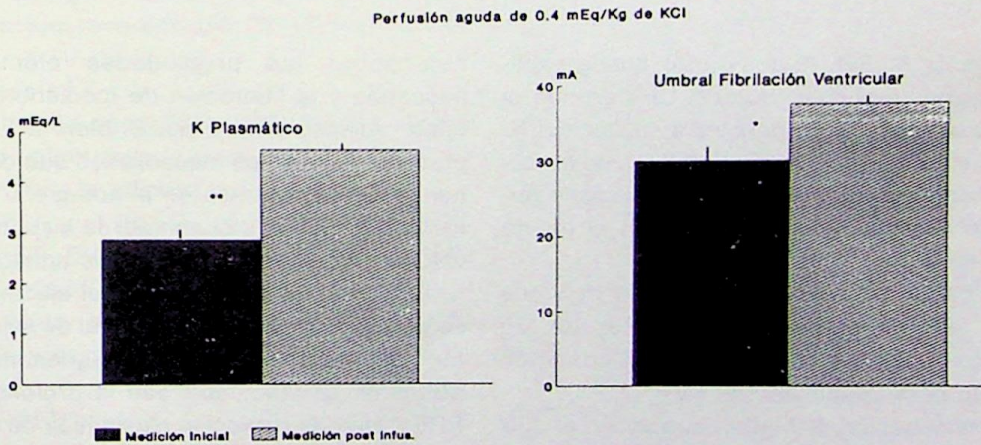


Fig. 10.— Modificaciones del K plasmático y el umbral de fibrilación ventricular (UFV) por la infusión de 0,4 mEq/kg de KCl.

prolongación del intervalo QTc ³⁰⁻³². Sin embargo, Di Carlo y col.¹⁹ no encontraron en humanos sometidos a infusión de Mg modificaciones en el PREV y QTc , aunque las concentraciones plasmáticas del Mg fueron menores a las de nuestro estudio.

El alargamiento del PQ se produjo por aumento del A-H (45%) y este efecto se antagonizó con la

administración de Ca (Fig. 6). Sin embargo, el Ca no revirtió el alargamiento del PQ porque prolongó el H-V (50%) y el complejo QRS. Estos hallazgos podrían explicarse por la interacción Na-Ca en los canales rápidos de las fibras de Purkinje³³⁻³⁵.

Dosis elevadas de MgSO_4 disminuyeron el UFV (Tabla I, Fig. 4). La depleción de K que produjo

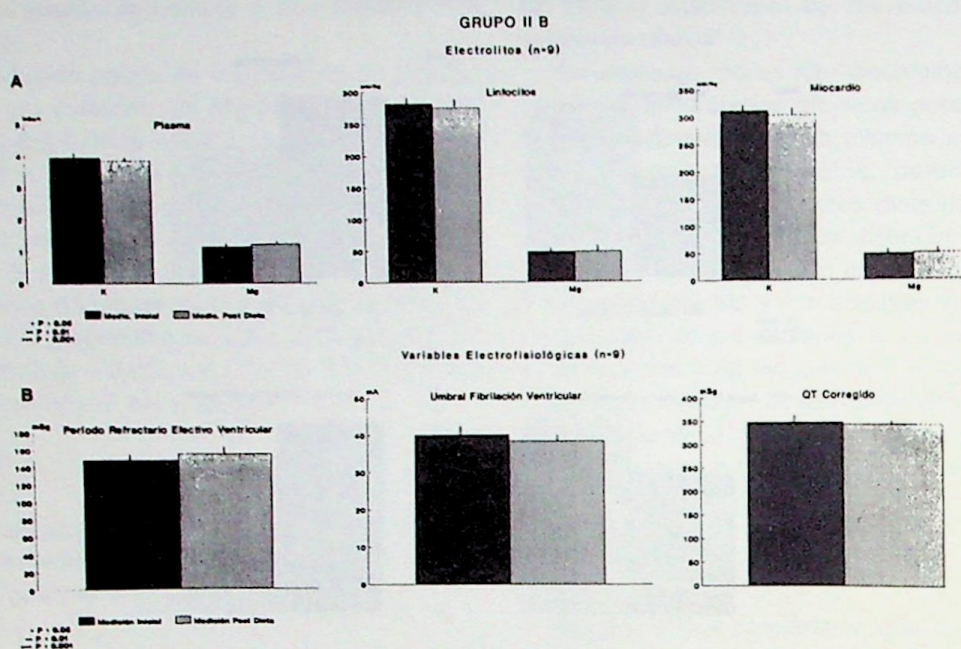


Fig. 11.— A: Efecto sobre el K y Mg plasmático, linfocitario y miocárdico inducidos por dieta sin Mg, clortalidona y suplementos de K y Mg. B: Efectos sobre las variables electrofisiológicas producidas por el mismo tratamiento.

la infusión de $MgSO_4$ (Fig. 7), sólo puede explicar parcialmente el descenso del UFV ya que el Na_2SO_4 que provocó un descenso similar del K, no alteró el UFV (Tabla 4). Probablemente la caída del K conjuntamente con un pronunciado aumento del Mg plasmático determinen el efecto sobre el UFV.

Es probable que la prolongación del PREV que produce las concentraciones elevadas de Mg plasmático pueda ser considerada una condición importante para desencadenar FV³⁶.

La administración de $MgCl_2$ no modificó el UFV (Fig. 5), esto está en contraposición con lo publicado por otros autores, que observaron un aumento del UFV³⁷ aunque con dosis mucho mayores (100 mg/kg) a las nuestras. Esta divergencia podría atribuirse a que en los experimentos del trabajo citado se utilizó la técnica de estimulación continua a una frecuencia de 1200 ciclos/s durante la sístole y diástole cardíaca. Con esa técnica los niveles de energía para obtener la FV son muy bajos (0,5 mV) y muy cercanos al UCV.

La estimulación ventricular programada (EVP) permitió mediante un único estímulo ubicado en el período vulnerable, desencadenar FV, evitando los efectos de la estimulación cardíaca conti-

nua sobre las propiedades eléctricas del miocardio y la liberación de mediadores del sistema nervioso autónomo. Si bien la EVP no reproduce los mismos mecanismos que desencadenan la FV espontánea en el hombre³⁸, es uno de los pocos métodos cuantitativos disponibles para valorar y comparar a las drogas antiarrítmicas.

Es tentador hipotetizar que el efecto beneficioso de la administración parenteral de soluciones de Mg en pacientes normomagnesémicos con arritmias, se vincularía con la prolongación del PREV, pero la depleción plasmática de K inducida por el $MgSO_4$ que puede estar acompañada de un descenso del UFV, es un efecto potencialmente peligroso, lo que podría evitarse utilizando el $MgCl_2$.

Grupo II A.

El tratamiento con dieta sin Mg, clortalidona y suplemento de K fue efectivo para disminuir significativamente los niveles de Mg y K en plasma, linfocitos y miocardio (Fig. 8 A). Esto es considerado importante, en la literatura, para definir una verdadera depleción de Mg ya que el Mg plasmático no es predictivo de la concentración miocárdica de Mg²⁶.

Grupo II B.

El suplemento de 1000 mg/día de $MgSO_4$ en la dieta evitó tanto la depleción de Mg como la de K y los cambios en las variables electrofisiológicas medidas.

En estudios experimentales y clínicos de isquemia aguda la infusión tanto de soluciones de $MgCl_2$ como de $MgSO_4$ demostró una disminución en la mortalidad global²⁹. Los mismos autores señalan que probablemente los mecanismos involucrados estarían vinculados con los efectos hemodinámicos anticárdicos del Mg.

Bailie y col.³⁹ provocaron con Cesio arritmias ventriculares debido a postpotenciales precoces. La infusión de Mg disminuyó la amplitud de éstos y la inducción de FV. Los mecanismos involucrados en provocar FV por perfusión de Cesio son diferentes al provocado por un estímulo eléctrico durante el período vulnerable y por lo tanto los efectos del Mg sobre el UFV no pueden compararse por estos métodos.

En perros deplecionados de Mg y K la administración de $MgSO_4$ disminuyó aún más el UFV, efecto que fue revertido por la adición de KCl (Fig. 9).

En síntesis:

1. La infusión de $MgSO_4$ disminuyó el Na y K plasmático, mientras que estos electrolitos no se modificaron por la administración de $MgCl_2$.

2. El $MgCl_2$ y el $MgSO_4$ aumentaron el PREV.

3. El $MgSO_4$ EV disminuyó el UFV mientras que $MgCl_2$ no lo modificó.

4. La dieta sin Mg con el agregado de clortalidona y suplemento de K disminuyó el Mg y el K (plasmático, linfocitario y miocárdico), el UFV y el PREV.

5. La infusión de $MgSO_4$ a los animales depletados, disminuyó aún más el UFV pero aumentó el PREV.

6. La administración EV de KCl a este grupo de animales normalizó el K plasmático y el UFV.

7. La inclusión de un suplemento de $MgSO_4$ en la dieta impidió tanto la depleción de Mg y K, como de los efectos electrofisiológicos observados en el grupo anterior.

Se concluye que los efectos antiarrítmicos observados en clínica por la administración de sales de Mg se deben probablemente a la prolongación del PREV. Sin embargo, la depleción de K inducida por el $MgSO_4$ puede provocar un des-

censo del UFV, efecto proarrítmico, el que se podría evitar utilizando $MgCl_2$.

Agradecimientos: A los Dres. Rodolfo Puche y Heriberto Roveri por la colaboración en las determinaciones químicas y a las Fundaciones Prats y EMERA por los subsidios otorgados.

Summary

Mechanisms involved in the antiarrhythmic and proarrhythmic effects of magnesium

This paper reports an electrophysiological study on the antiarrhythmic and proarrhythmic actions of magnesium chloride and magnesium sulphate intravenous infusions.

Magnesium kinetics in control dogs, following a pulse of magnesium chloride or magnesium sulphate, was not affected by the accompanying anion.

The experiments were performed with mongrel dogs divided into three groups fed either a normal diet (group I), a low magnesium diet plus chlortalidone treatment and potassium supplementation (group IIA) or a low magnesium diet plus chlortalidone treatment and magnesium sulphate infusion (group II B).

In group I, infusion of magnesium sulphate solution decreased plasma sodium, potassium and ventricular fibrillation threshold (VFT), prolonged the ventricular effective refractory period (VERP) and increased the urinary excretion of potassium. The infusion of magnesium chloride solution did not affect VFT, prolonged VERP, QTc, AH and PQ. In this group, sodium chloride or sulphate infusion did not affect the electrophysiological variables but sodium sulphate decreased plasma potassium levels.

The group II A was characterized by the decreased levels of potassium and magnesium contents of plasma, lymphocytes and myocardium, decreased VERP and VFT and prolonged QTc. The intravenous infusion of magnesium sulphate solution depressed further VFT and plasma potassium and increased VERP. The acute infusion of potassium chloride solution increased plasma potassium and VFT.

In group II B, plasma electrolyte levels and electrophysiological variables were not affected.

We conclude that the clinically demonstrable, antiarrhythmic effect of magnesium infusion can be attributed to prolonged VERP. Magnesium sulphate infusion, however, produced potassium depletion and decreased VFT (a pro-arrhythmic effect). These adverse effects can be avoided infusing magnesium chloride solutions.

Bibliografía

- Keller PK, Aronson RS. The role of magnesium in cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 443-8.
- Mroczeck WS, Lee WR, Davidow ME. Effect of magnesium sulphate on cardiovascular hemodynamics. *Angiology* 1977; 28: 720-4.
- Woods KL, Fletcher S, Raffe C, Haider V. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: Results of the Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
- Nattel S, Turmes N, McLeod R, Solymoss BC. Actions of intravenous magnesium on ventricular arrhythmias caused by acute myocardial infarction. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991; 259: 939-46.
- Kujiyama K, Yassue H, Okumura K, et al. Suppression of exercise-induced angina by magnesium sulphate in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1777-83.
- Marrier JR. Cardio-protective contribution of hard waters to magnesium intake. *Rev Card Biol Exp* 1978; 37: 115-25.
- Sodeman WA. Diagnosis and treatment of digitalis toxicity. *N Engl J Med* 1965; 273: 35-7.
- Seller RH, Cangiano J, Kim KE, et al. Digitalis toxicity and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1970; 79: 57-68.
- Tzivoni D, Keren A, Cohen A, et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528.
- Perticone F, Adinolfi L, Bonaduce D. Efficacy of magnesium sulphate in the treatment of torsades de pointes. *Am Heart J* 1986; 112: 847.
- Parcher M, Gotlieb SS, Kesler PD. Hormone electrolyte interaction in the pathogenesis of lethal cardiac arrhythmias in patients with congestive heart failure. Basis of a new physiological approach to control of arrhythmias. *Am J Med* 1986; 80 (4A): 9-23.
- Hollefield JW. Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension. *Am J Med* 1984; 77 (5A): 28-32.
- Abraham AS, Rossemann D, Kramer M, et al. Magnesium in the prevention of lethal arrhythmias in acute myocardial infarction. *Archs Intern Med* 1987; 147: 753-5.
- Karppanen H. Ischaemic heart disease. An epidemiological perspective with special reference to electrolytes. *Drugs* 1984; 28 (Suppl. 1): 17-27.
- Delhumeau A, Victor J, Gavry JP, et al. Effets antiarrhythmiques des sels magnésium. *U Presse Med* 1985; 14: 629-32.
- Reyes AS, Learly WP. Cardiovascular toxicity of diuretics related to magnesium depletion. *Human Toxicol* 1989; 3: 351-72.
- Dubey A, Solomon R. Magnesium myocardial ischaemia arrhythmias. The role of magnesium in myocardial infarction. *Drugs* 1989; 37: 1-7.
- Rasmussen HS, McNair P, Norregard P, et al. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 234-6.
- DiCarlo LA, Morady F, DeBuitler M, et al. Effects of magnesium sulphate on cardiac conduction and refractoriness in humans. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1356-62.
- Barros LF, Da Luz PL, Chagas AC, et al. Ventricular fibrillation in acute experimental myocardial infarction ischemia: protection by magnesium sulphate. *Braz J Med Biol Res* 1988; 21: 791-9.
- Billman GE, Hoskins RS. Prevention of ventricular fibrillation with magnesium sulphate. *Eur J Pharmacol* 1988; 158: 167-71.
- Scherlag B, Helfaut RH, Damato A. A catheterization technique for His bundle stimulation and recording in the intact dog. *J Appl Physiol* 1968; 25: 425-8.
- González MD, Grin J, Venturini E. Disparate effects of acute and chronic amiodarone on ventricular fibrillation threshold in dogs. *J Am Coll Cardiol* (Abstract) 1989; 13: 249 A.
- Bazzet HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-70.
- Elin RJ, Hosseini JM. Magnesium content of mononuclear blood cells. *Clinical Chemistry* 1985; 31: 377-80.
- Rethard RA, Marx JJ, Broste SK, et al. Myocardial magnesium: relation to laboratory and clinical variables in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 651-6.
- GBI Bulletin D-15. Biological test diets for experimental animal. Ohio: Chagrin Falls, 1961. p 20.
- Snedecor GW, Cochran WG. Métodos estadísticos. México: Cía Editorial Continental S.A. de C.V., 1982. 9na ed.
- Yusuf S, Teo K, Woods K. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. An effective, safe, simple, and expensive intervention. *Circulation* 1993; 87: 2043-6.
- Browne KF, Zipes DP, Heger JK, Prystowsky E. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1099-103.
- Surawicz B. Effect of Ca on duration of QT interval and ventricular systole in dogs. *Am J Physiol* 1963; 205: 785-9.
- Surawicz B, Knobel S. Long QT: Good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 398-413.
- Frankenhaeuser B, Hodgkin AL. The action of calcium on the electrical properties of squid axons. *J Physiol* 1957; 137: 218-44.
- Grin J, Bueno EJ, Pluss J. Interacción de cationes bivalentes en el canal de sodio de la piel de Bufo arenarum Hensel. *Acta Physiol Latinoam.* 1978; 28: 97-108.
- Van Breemen C, Aaronson P, Loutzenhiser R. Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1978; 30: 167-208.
- Surawicz B. Ventricular fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28: 268-87.
- Ghani MB, Rahab M. Effect of magnesium chloride on electrical stability of the heart. *Am Heart J* 1977; 94: 600-2.
- Zipes D. Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation* 1975; 51: 120-30.
- Bailie DS, Inoue H, Kaseola S, Ben-David J, Zipes DP. Magnesium suppression of early after depolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988; 77: 1395-1402.