

Magnesio. Actualidad de una antigua terapéutica

EDUARDO SALMON BLUMBERG, ANDRES IZAGUIRRE, PABLO SEVERINO

Coordinadora: MARIA C. PRESTI

Servicio de Cardiología, Sanatorio Mitre, Buenos Aires

En los últimos años se ha revalorizado la utilidad del magnesio no sólo en patologías donde su beneficio es conocido sino en diversos trastornos cardiovasculares. Nuestro objetivo fue analizar los efectos terapéuticos del mismo a través del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la actividad contráctil y eléctrica del miocardio, así como los fenómenos de trombosis y agregación plaquetaria inherentes al infarto agudo de miocardio. Queda por aclarar si sus efectos terapéuticos se deben al suplemento o a la corrección de estados relacionados con su deficiencia, y a la luz de los resultados de estudios en curso su papel terapéutico en el infarto agudo de miocardio.

Desde la primera mitad de nuestro siglo se conocen los efectos terapéuticos del suplemento de magnesio (Mg) en el tratamiento de la eclampsia y como eficaz agente antiarrítmico: hoy consideramos su función hasta la posibilidad de presentarlo como una nueva opción terapéutica en la patología cardiovascular, en especial en el infarto agudo de miocardio.

La hipomagnesemia y la deficiencia de Mg está documentada como la alteración electrolítica más común, presente sobre todo en pacientes que reciben diuréticos y un aporte inadecuado en dietas parenterales prolongadas.

El Mg es un modulador de la energética celular, en particular por ser un sustrato enzimático de las ATPasas dependientes de sodio (Na), potasio (K) y calcio (Ca), iones con los cuales se interrelaciona constantemente.

Focalizando la atención sobre sus acciones cardiovasculares, podríamos asociarlas con la contractilidad y la actividad eléctrica miocárdica, el tono vascular y los fenómenos relacionados con trombosis y agregación plaquetaria. La pregunta que surge entonces es la siguiente: desempeñando el Mg un papel multifactorial, ¿tiene efecto farmacológico o estamos corrigiendo su deficiencia?

El metaanálisis de pocos trabajos randomizados concluye que el uso de Mg intravenoso en el infarto agudo de miocardio podría disminuir la mortalidad precoz del 8 al 4% en el grupo tratado; los resultados del estudio LIMIT-2 recientemente publicados confirman este beneficio con suficiente poder estadístico. Aún se encuentra en desarrollo el protocolo multicén-

trico ISIS-4, diseñado para evaluar el efecto del tratamiento sobre la mortalidad precoz y tardía.

Esta revisión sobre las acciones del Mg en el aparato cardiovascular tiene como objetivo analizar sus efectos terapéuticos a través del conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos.

METABOLISMO Y FISIOLOGIA DEL MAGNESIO

El Mg es el cuarto catión más abundante en el organismo y el segundo catión intracelular luego del K. En una persona de 70 kg el contenido total de Mg es de aproximadamente 24 g y su distribución es predominante en los tejidos de alta actividad metabólica como el cerebro, corazón, riñones e hígado.

Niveles séricos bajos de Mg por lo general implican deficiencia del mismo, pero no siempre los valores en el suero reflejan el contenido intracelular del catión, puesto que la disminución de la concentración dentro de la célula puede coexistir con valores séricos normales.

Debido a que es difícil la valoración de la concentración de Mg en los tejidos o en la célula, la determinación sérica es el método que se utiliza para identificar su deficiencia, considerándose normales valores entre 1,7 y 2,3 mg/100 ml.

Los órganos primariamente involucrados con el metabolismo del Mg son el tracto intestinal y los riñones, siendo una pequeña cantidad la que se intercambia a nivel óseo.

Una dieta promedio contiene entre 200 a 300 mg por día de Mg y se absorben 30 a 50% (100 a 150 mg por día), dependiendo de la in-

gesta: a mayor ingesta menor absorción. Sin duda, el sitio de mayor sensibilidad en la regulación del estado del Mg lo constituyen los riñones; éstos filtran 2,5 g por día, reabsorbiendo el 95%, y se excretan por la orina 100 mg para mantener la homeostasis.

El Mg es absorbido en el nefrón fundamentalmente en dos sitios: 25 a 35% en el túbulo contorneado proximal por medio de un transporte pasivo que depende de la reabsorción de sodio y del flujo tubular, relacionándose así con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y el resto (70%) en la porción ascendente del asa de Henle.

Esto explica por qué el tratamiento con furosemida produce una marcada pérdida de Mg.¹

Es importante destacar que con función renal normal no se producen hipermagnesemia o intoxicación con Mg.

Regulación hormonal

No existe una hormona o factor que regule específicamente la homeostasis del Mg, pero varias hormonas están involucradas en su balance.

La hormona paratiroidea (PTH) disminuye la excreción urinaria de Mg y Ca cuando es administrada en bolo. Otras hormonas como la vitamina D, aldosterona, calcitonina, hormona anti-diurética e insulina pueden afectar la regulación renal del metabolismo del Mg pero su real significado fisiológico permanece poco claro.

Es de especial interés la relación existente entre el estímulo catecolaminérgico y la disminución del contenido intracelular de Mg. La administración exógena de epinefrina puede causar reducción de la concentración del Mg sérico y esto explicaría el porqué de la hipomagnesemia inducida por estrés.

Papel fisiológico

El Mg tiene un importante papel en numerosos procesos enzimáticos; es esencial como sustrato de cinasas, ciclasas y ATPasas pero además tiene función de activador directo. Participa también de los procesos de conducción nerviosa y transporte iónico, considerándose modulador de la actividad de los canales de calcio.^{2,3}

METABOLISMO DEL MAGNESIO Y POTASIO: INTIMA CORRELACION

El Mg y el K aparecen íntimamente relacionados. Observaciones en humanos y animales sugieren que la deficiencia de Mg daña la capacidad celular para mantener el gradiente de K,

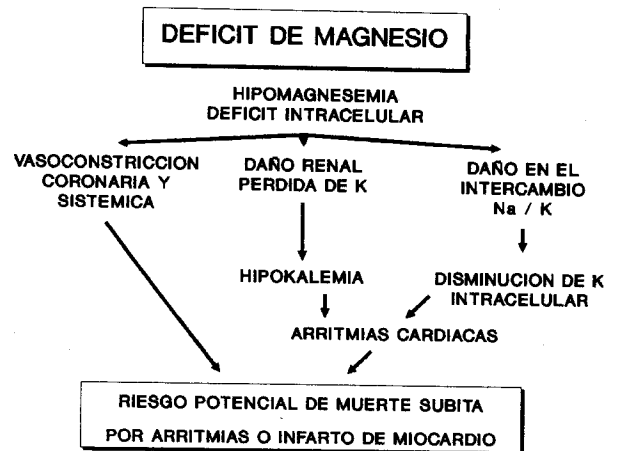


Fig. 1. Déficit de magnesio.

obteniéndose como resultado depleción del mismo dentro de la célula.

Al comprometerse la función de bomba de la membrana celular se produce pérdida de K y acumulación de Na en el espacio intracelular; efecto similar se ha observado durante el tratamiento con digital, lo que explicaría por qué la deficiencia de Mg incrementa la toxicidad a dicha droga.^{4,8,11}

En la práctica clínica, la regulación de Mg/K nos da una pauta para evaluar el estado del Mg, el cual debería medirse en la hipokalemia, corrigiendo así ambas deficiencias (fig. 1).

MAGNESIO Y METABOLISMO MIOCARDICO

Acciones sobre la contractilidad miocárdica

Se estima que cerca del 12% del Mg cardíaco se encuentra en las mitocondrias, relacionado en mayor proporción con ATP, ADP y AMP, otorgándosele por lo tanto un papel modulador de la energética celular.

Las acciones del Mg sobre la contractilidad miocárdica tienen como principio la íntima correlación entre éste y el Ca intracelular. Podríamos enumerarlas de la siguiente manera:

- 1) Modula la utilización del Ca del retículo sarcoplásmico.
- 2) Inhibe la entrada de Ca al miocito.
- 3) Modula el sistema del segundo mensajero: adenilciclasa.
- 4) Compite con el Ca en el sitio de acoplamiento con la actina.

Todas las reacciones enzimáticas relacionadas con ATP necesitan de la presencia de Mg

Los estudios clínicos y experimentales que

han tenido como objetivo evaluar los mecanismos por los cuales el Mg actúa sobre la contractilidad miocárdica concluyen en otorgarle un efecto inotrópico positivo por su papel en la generación de ATP y su interrelación con el Ca. No obstante, aquellos que analizan su efecto hemodinámico postulando reducción de las presiones arteriales media y pulmonar, con disminución de la resistencia vascular pulmonar y sistémica, abren la posibilidad de explicar el efecto inotrópico como mecanismo indirecto (reducción de la precarga y poscarga).⁷⁻⁹

Sosteniendo su efecto protector miocárdico, se ha agregado Mg a las soluciones cardiopléjicas para evitar la depleción de los depósitos de ATP secundarios a episodios de isquemia prolongada.⁹

No existen informes en humanos que relacionen en forma directa el déficit o exceso de Mg con el desarrollo de miocardiopatía, pero estudios experimentales han documentado lesiones miocárdicas en animales con hipomagnesemia inducida. Estas lesiones consisten en necrosis miocárdica focal, calcificación y fibrosis.⁴

Los hallazgos anatomopatológicos de pacientes que fallecieron en forma súbita con cardiopatía isquémica mostraron bajo contenido de Mg y altas concentraciones de Ca en el tejido no infartado en relación con pacientes que fallecieron de causas no cardíacas.¹⁰

A pesar de que existe relación entre Mg y muerte súbita en la cardiopatía isquémica, aún no queda claro si el mecanismo de muerte está relacionado con disfunción miocárdica mecánica o con arritmias cardíacas.

MAGNESIO Y ACTIVIDAD ELECTRICA MIOCARDICA

El potencial de acción de la membrana celular en reposo es el resultante de los movimientos iónicos de Na, K y Ca. La función del Mg probablemente se relacione con la "habilidad" de mantener los movimientos iónicos a través del sarcolema.

Las acciones del Mg sobre la actividad eléctrica se basan en dos posibles mecanismos: 1) inhibir o bloquear los canales de K previniendo su salida, y 2) inhibir los canales de ingreso de Ca: bloquea la entrada al sarcolema.

Las arritmias inducidas por posdespolarización precoz tendrían relación con el bloqueo de los canales de entrada del K, efecto que sería antagonizado por el Mg.⁶

La posdespolarización precoz y la actividad gatillada constituyen el sustrato electrofisiológico de la torsión de punta, episodios sobre los

cuales la administración intravenosa de Mg ha demostrado efectividad aun con niveles normales de Mg.¹¹⁻¹⁴

Al analizar de manera específica los efectos de la administración de Mg sobre la conducción eléctrica, se concluye que éste prolonga la conducción del nódulo AV pero sin afectar la conducción del haz de His o duración del complejo QRS.

Arritmias ventriculares y supraventriculares han sido relacionadas con deficiencias de Mg o diferentes situaciones clínicas; esta asociación se conoce desde principios de 1935 por Zwillinger, y en 1943 Boyd y Sherf informaron sobre el tratamiento de las arritmias cardíacas con Mg.^{6,11} Existen controvertidos trabajos donde se establece una mayor incidencia de arritmias ventriculares y supraventriculares en pacientes con infarto agudo de miocardio que cursan con hipomagnesemia.

Rasmussen,¹³ en un estudio controlado a doble ciego, analiza a 130 pacientes con infarto agudo de miocardio definido y les administra Mg o placebo intravenoso luego de la admisión hospitalaria, analizando la incidencia de arritmias que requieren tratamiento durante la primera semana. Las concentraciones séricas de Mg fueron incrementadas como consecuencia de la infusión de Mg (de 0,7 mmol/l a 1,3 mmol/l); esta hipermagnesemia tiene correlación con la reducción en la incidencia de arritmias de 47% en el grupo placebo a 21% en el grupo tratado.

Otros autores obtienen resultados similares,¹² atribuyendo una menor incidencia de taquicardia ventricular en pacientes tratados con Mg intravenoso en las primeras 24 horas del infarto agudo de miocardio.

Quizás, dado que los efectos relacionados con la administración de Mg tienen un carácter multifactorial, los beneficios obtenidos se deban en parte a la corrección de su deficiencia y en parte a su efecto farmacológico.

MAGNESIO, COAGULACION Y TROMBOSIS

Los mecanismos por los cuales la hipomagnesemia tiene manifestaciones en la trombogénesis podrían dividirse en directos e indirectos. Por un lado, *in vitro* han demostrado que con altas concentraciones de Mg es posible inhibir los factores de coagulación: protrombina, trombina, factor V, VII y IX. En forma indirecta, el déficit del mismo favorecería la trombosis intraarterial secundaria al daño endotelial.⁴ El efecto anti-trombótico de altas concentraciones de Mg ha sido investigado en animales que recibieron dietas estándar a los cuales se les indujo en forma

artificial lesión intimal.²⁰

Adams y Mitchell²² demostraron *in vivo* que la aplicación tópica de solución de sulfato de Mg al 6% suprime la agregación plaquetaria en sitios de lesión arterial y que además la administración parenteral de cloruro de Mg elimina la formación del trombo. Concluyen por lo tanto que el Mg tendría actividad antitrombótica relacionada posiblemente con la inhibición de altas concentraciones de ADP presentes en los sitios de lesión arterial, situación que iniciaría la agregación plaquetaria. Además se ha comunicado que la administración de sulfato de Mg intravenoso (50 mg/kg) a perros a los cuales se les realizó ligadura arterial coronaria causándoles una estenosis del 40 al 60%, disminuye marcadamente la agregación plaquetaria en el sitio de la obstrucción, observándose ausencia de microtrombos en la arteria distal a la ligadura.^{4, 21}

Es de interés recordar que desde 1947 se menciona al tratamiento con Mg intravenoso en las enfermedades tromboembólicas y en especial en la coagulación por consumo presente en la eclampsia.²²

MAGNESIO Y TONO VASCULAR

Estudios experimentales *in vitro* demostraron que la contracción del músculo liso vascular inducida por angiotensina, K y especialmente acetilcolina es potenciada en ausencia de Mg.⁶

La hipermagnesemia induce relajación, mientras que concentraciones bajas en el espacio extracelular se relacionan con incremento del Ca intracelular.

La disminución del tono vascular podría estar mediada por el bloqueo de los canales de Ca, lo cual le otorga un papel similar al de las drogas bloqueantes cálcicas; por otro lado activa a la adenilciclasa relacionada con la síntesis de AMP cíclico, de actividad vasodilatadora ampliamente conocida. Mientras que el resultado de trabajos históricos mostraba un marcado efecto hipotensor con la administración oral de Mg, en la actualidad no se consideran significativas las evidencias documentadas sobre tal efecto, siendo poco clara la función del suplemento de Mg en el tratamiento de la hipertensión arterial.^{6, 17}

Tono arterial coronario

Estudios experimentales revelaron que la depleción de Mg estimula la vasoconstricción tanto de pequeños como de grandes vasos ante la presencia de variados estímulos.

A partir de los mecanismos descriptos previamente, el Mg es un antagonista fisiológico del

MAGNESIO - EFECTOS CARDIOVASCULARES

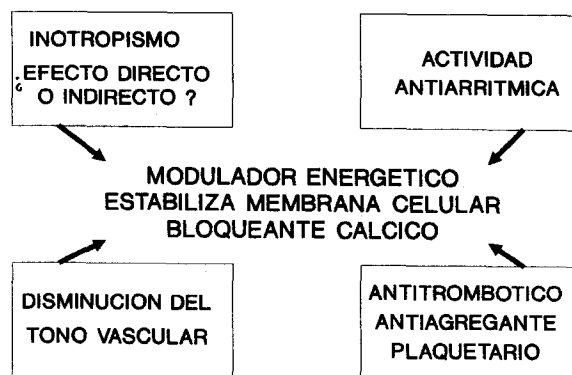


Fig. 2. Magnesio. Efectos cardiovasculares.

Ca y por lo tanto podría prevenir la contracción del músculo liso vascular. Kugiyama y colaboradores¹⁸ estudiaron la respuesta a la administración de Mg intravenoso o placebo en dos grupos de pacientes: con angina inducida por el ejercicio y el otro con angina variante. Los pacientes con angina crónica estable no disminuyeron los episodios anginosos con el esfuerzo, pero en los que tenían clínica de angina variante, la angina inducida por el ejercicio asociada con elevación transitoria del segmento ST se observó en 11 pacientes que recibieron placebo y sólo en 2 que recibieron Mg.

Más adelante, Miyagi y colaboradores¹⁵ estudiaron los efectos de la infusión intravenosa de sulfato de Mg en 20 pacientes con angina variante, con episodios inducidos por hiperventilación; el grupo tratado mostró una reducción significativa de los episodios anginosos, no observándose cambios en los parámetros hemodinámicos de ambos grupos ni diferencias en los valores séricos de Mg previos a la infusión del mismo.

Por último, el mismo grupo de trabajo¹⁷ analiza la depleción de Mg durante los episodios de angina variante teniendo en cuenta la "retención" de Mg ante una dosis de sobrecarga y su respuesta a la administración de bloqueantes cálcicos.

Los resultados muestran que existe depleción de Mg en pacientes con angina variante y estos episodios fueron revertidos con antagonistas cálcicos. Esto podría explicarse por una corrección del déficit de Mg mediada por los bloqueantes cálcicos o quizás porque la deficiencia de Mg fue secundaria al estrés inducido por el ataque anginoso con el correspondiente beneficio de este grupo de drogas.

MAGNESIO EFICACIA CLINICA

- ✓ Infarto agudo de miocardio con arritmias.
- ✓ Intoxicación digitálica.
- ✓ Arritmias supraventriculares (TSV, FA).
- ✓ Torsión de punta.
- ✓ Hipokalemia refractaria.
- ✓ Tratamiento diurético.
- ✓ Espasmo coronario.

Fig. 3. Magnesio. Eficacia clínica.

MAGNESIO Y FACTOR ENDOTELIAL DE RELAJACION

El conocimiento de la modulación del tono coronario por los factores relajadores derivados del endotelio (EDRF) ocupa en este momento especial atención.

Varias etapas en la acción de los EDRF han sido dilucidadas, conociéndose muchas sustancias que estimulan su liberación, incluyendo ADP y ATP.

Gold y colaboradores¹⁹ estudiaron el papel modulador antagónico del Mg y del Ca en la liberación de los EDRF en el músculo liso vascular de la arteria y vena pulmonar de bovinos postulando que una reducción de los niveles de Mg circulantes puede desencadenar vasoespasmo mediado por el estímulo cálcico (figs. 2 y 3).

MAGNESIO E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La hipomagnesemia ha sido asociada con arritmias cardíacas, muerte súbita y recientemente con mayor mortalidad en el infarto agudo de miocardio (IAM).

Luego del análisis de las acciones cardiovasculares del Mg es comprensible la relación existente con los mecanismos fisiopatológicos del IAM, tanto en aquellos responsables de la oclusión coronaria aguda: placa ateromatosa, trombosis y tono arterial coronario, como en los involucrados en la consolidación de la necrosis: función contráctil y excitabilidad miocárdica.

Deficiencia de magnesio:

¿causa o consecuencia del IAM?

Algunos estudios sugieren que la deficiencia de Mg puede ser preexistente;²³ se ha publicado mayor incidencia de infarto de miocardio en

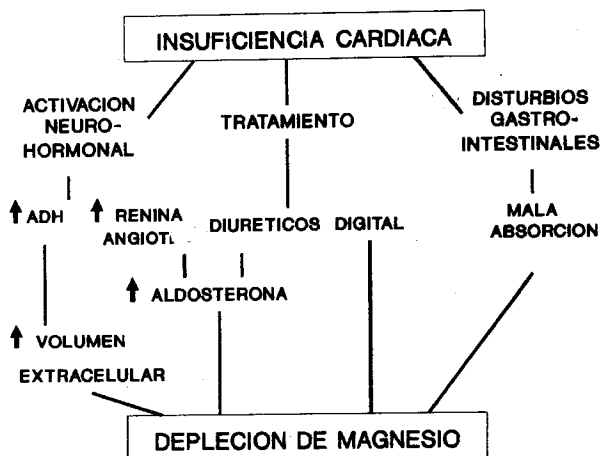


Fig. 4. Insuficiencia cardíaca. Depleción de magnesio.

jóvenes que habitan zonas de aguas blandas, teniendo alto índice de muerte súbita comparados con los habitantes de aguas pesadas.

Rasmussen,²⁴⁻²⁶ desde sus primeros trabajos con Mg intravenoso en el IAM, no encuentra diferencias entre las cifras basales de Mg del grupo tratado *versus* el grupo control, observando disminución en los valores séricos de Mg hasta las 16 horas posteriores al inicio del IAM, cifras que tienden a normalizarse gradualmente entre el tercer y sexto días.

Los resultados del estudio LIMIT-2,³⁴ referidos a 2.316 pacientes con sospecha de IAM, tienen suficiente poder estadístico como para asegurar que el tratamiento precoz con sulfato de Mg disminuye la mortalidad en el IAM, pero no pueden dar respuesta a los mecanismos involucrados. Coinciden con los hallazgos de Rasmussen en no encontrar diferencias de magnesemia basales entre grupo tratado *versus* placebo, observándose en éste hipomagnesemia a las 24 horas del inicio del IAM.

Rector encuentra una interesante asociación: los infartos no complicados tienen tendencia a mantener niveles de Mg dentro de valores normales, mientras que aquellos que cursan con insuficiencia cardíaca y arritmia ventricular se relacionan con hipomagnesemia;²³ contradictoriamente, en el estudio LIMIT-2, sin existir diferencias basales en el tamaño del IAM, el grupo Mg tuvo menor incidencia de insuficiencia cardíaca clínica y radiológica, por lo cual le atribuirían al Mg un efecto farmacológico directo.³⁴

En presencia de insuficiencia cardíaca existen varias causas de hipomagnesemia relacionadas con la activación neurohormonal:³⁰ activación

del sistema renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética,²⁸ secundarios al tratamiento con digital y diuréticos²⁹ y en relación con la mala absorción intestinal.

A pesar de que no existe respuesta a la pregunta inicial, es probable que por estímulo catecolaminérgico²⁵ o por los mecanismos involucrados en la insuficiencia cardíaca la depleción de Mg sea secundaria al desarrollo del IAM (fig. 4).

Efectos del magnesio intravenoso sobre la mortalidad en el infarto agudo de miocardio

La administración intravenosa de sulfato de Mg en el IAM ha sido estudiada en varios trabajos realizados en forma controlada y randomizada pero con escaso número de pacientes. En los mismos la forma de administración utilizada fue la vía intravenosa en infusión continua durante 48 horas con el fin de realizar una corrección rápida tendiente a completar el déficit intracelular del mismo; el objetivo fue analizar el impacto del tratamiento sobre la mortalidad precoz y tardía en el IAM, tendiendo a relacionarla con la presencia de arritmia ventricular.²⁴⁻²⁷

En forma individual, los resultados han sido inconclusos, pero del metaanálisis de la variable mortalidad precoz en cada uno de ellos³¹ se encontró disminución de ésta de un 8% en el grupo control y un 4% en el grupo tratado.

Ahora disponemos de las conclusiones del estudio LIMIT-2, que analiza la mortalidad ante la sospecha de IAM utilizando un esquema terapéutico de sulfato de Mg intravenoso en 24 horas. La reducción relativa de la mortalidad es del 24% (IC: 95%) para el grupo tratado, siendo de similar magnitud al *pool* de datos de los trabajos previamente publicados y a los resultados obtenidos con drogas trombolíticas y aspirina.

El análisis de subgrupos fue realizado para testear hipótesis sobre los mecanismos involucrados en el efecto del Mg, pero los mismos no tuvieron suficiente poder estadístico; sin embargo, los autores se inclinan a adjudicarle un efecto farmacológico directa relacionado con "protección miocárdica", ya que el grupo tratado tuvo menor incidencia de insuficiencia cardíaca sin haberse hallado diferencias en factores hemodinámicos (efecto fugaz) o en su acción antiarrítmica. La reducción de insuficiencia cardíaca podría tener importante implicancia en el seguimiento alejado dado el conocido poder predictor de la variable disfunción ventricular izquierda en el pronóstico de estos pacientes.

Todas las publicaciones coinciden en mencionar al *flushing* como el más común de los síntomas colaterales al inicio de la infusión, no habiendo contraindicaciones identificadas salvo ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Se encuentra en desarrollo el protocolo multicéntrico ISIS 4,³³ en donde los pacientes son randomizados según un diseño factorial entre grupo control, mononitrato, captopril y Mg intravenoso, esperando contar con 40.000 pacientes, el cual permitirá conocer no sólo el impacto sobre la mortalidad en el IAM del Mg intravenoso sino además su efecto aditivo al de las drogas mencionadas.

Con los datos que poseemos hasta hoy podríamos decir que los beneficios del tratamiento con Mg intravenoso en las primeras 24 horas del IAM representan la disminución de 25 muertes cada 1.000 pacientes tratados hasta las 4 primeras semanas del inicio de los síntomas; se podrá obtener información adicional sobre el pronóstico alejado cuando se disponga de los resultados del ISIS 4*.

CONCLUSIONES

En el curso de la historia del conocimiento del Mg persiste la afirmación de identificarlo como modulador energético íntimamente relacionado con el metabolismo del potasio y del calcio. Sus aplicaciones terapéuticas han ido modificándose en el transcurso del tiempo, desde el replanteo de su indicación en la hipertensión arterial, hasta considerarlo como opción en la cardiopatía isquémica.

El carácter multifactorial de las acciones del Mg le otorgan la capacidad de tener un papel protector miocárdico; se lo ha relacionado con la disminución del tamaño del IAM, así como de la agregación plaquetaria, tensión basal de las arteriolas, resistencia vascular periférica, incrementando la vasodilatación coronaria.

Aún queda por aclarar si sus efectos terapéuticos se deben al suplemento o a la corrección de estados relacionados con hipomagnesemia. Deberá ser analizado a la luz de los resultados futuros si la potencia de este tratamiento, que ha demostrado ser seguro, simple y de bajo costo, es tan eficaz como para disminuir la mortalidad precoz y tardía en el IAM.

* Nota del director: la presentación en noviembre de 1993 de los resultados preliminares del estudio ISIS 4 no mostró beneficio en cuanto a mortalidad a 35 días con la administración de Mg en el IAM.

SUMMARY

In recent years the use of magnesium has increased; substantially, not only in those clinical entities in which there is no doubt concerning its beneficial effects, but also in other cardiovascular syndromes. In order to understand its therapeutic properties, we analyzed the role of magnesium in the pathophysiology of myocardial contractile and electrical mechanisms, as well as in the process of thrombosis and platelet aggregation that occurs during acute myocardial infarction. It remains unclear whether its therapeutic effects are due to supplementation or to correction of magnesium deficiency. The results of ongoing trials will probably classify the role of magnesium in the treatment of acute myocardial infarction.

BIBLIOGRAFIA

1. Rude Robert K: Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 316-346.
2. Wacker WEC, Paris AF: Magnesium metabolism. *N Engl J Med* 1968; **278**: 658-663.
3. Whang R et al: Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med* 1985; **145**: 1686-1689.
4. Seeling M: Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations. Magnesium and chloride. Loss in refractory potassium repletion. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 46-216.
5. Karppanen H: Epidemiologic studies on the relationship between magnesium intake and cardiovascular diseases. *Artery* 1981; **9**: 190-199.
6. Reinhart R: Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; **121**: 1513-1521.
7. Rasmussen HS: Myocardial contractility and performance capacity after magnesium infusions in young, healthy persons: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Clin Cardiol* 1988; **11**: 541-545.
8. Gottlieb SS: Importance of magnesium in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 396-426.
9. Scheinman M et al: Magnesium metabolism in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1969; **33** (1): 235-241.
10. Chipperfield B et al: Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. *Am Heart J* 1978; **95**: 732-737.
11. Rondeu DM: Magnesium treatment of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 436-466.
12. Ceremuzynski L et al: Threatening arrhythmias in acute myocardial infarction are prevented by intravenous magnesium sulfate. *Am Heart J* 1989; **118**: 1333-1334.
13. Rasmussen HS et al: Magnesium infusion reduce the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1987; **10**: 351-356.
14. Perticone F et al: Efficacy of magnesium sulfate in the treatment of torsade de pointes. *Am Heart J* 1986; **112**: 847-849.
15. Miyagi H et al: Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 1989; **79**: 597-602.
16. Kazuo G, Hirofumi Y et al: Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 709-712.
17. Whelton P et al: Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 266-306.
18. Kugiyama K et al: Subpression or exercise-induced angina by magnesium sulfate in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 1177-1183.
19. Gold M et al: Antagonist modulatory roles of magnesium and calcium on release of endothelium derived relaxing factor and smooth muscle tone. *Circ Res* 1990; **66**: 355-366.
20. Durlach: Magnesium. Deficiency thrombosis. *Lancet* 1967; **24**: 1382.
21. Hughes A: Plaquets, magnesium and myocardial infarction. *Lancet* 1965; **1**: 1044-1046.
22. Adams JH, Mitchell JRA: The effect of agents with modify platelets behavior and of magnesium ions on thrombus formation in vivo. *Thromb Haemost* 1979; **42**: 603-610.
23. Saehan J: Importance of magnesium chloride repletion after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 356-386.
24. Rasmussen HS: Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; **1**: 234-235.
25. Rasmussen HS: Magnesium infusion reduce the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1987; **10**: 351-356.
26. Rasmussen HS: One year death rate in 270 patients with suspected acute myocardial infarction. Initially treated with intravenous magnesium or placebo. *Clin Cardiol* 1988; **11**: 337-381.
27. Shechter M et al: Beneficial effects of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 271-274.
28. Dargie HJ: Interrelation of electrolytes and renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 28E-32E.
29. Hollifield J: Thiazide treatment of systemic hypertension: Effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 226-256.
30. Gottlieb S: Importance of magnesium in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 396-426.
31. Teo K, Held P, Collons R, Yusuf S: Effect on intravenous magnesium on mortality in myocardial infarction. *Circulation* 1990; **82**: 393.
32. Yusuf S: Routine medical management of acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; **82** (3): 117-134.
33. ISIS 4: Protocol. International version. February 1991.
34. Woods KL, Fletcher S: Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT 2). *Lancet* 1992; **339**: 1553-1558.