

Epilepsia, magnesio y valproato[†]

Reséndiz Aparicio Juan Carlos,* Aguirre García Elisa**

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad frecuente en nuestro país, por tal motivo, el conocer el funcionamiento, ventajas y desventajas de los antiepilépticos es importante para el médico. El magnesio (Mg), para algunos catalogado como el ion olvidado, es muy importante en el funcionamiento metabólico de nuestro cuerpo, ya que es el segundo catión intracelular más abundante y una de sus funciones principales es ser un cofactor crítico en cualquier reacción que involucre ATP. Algunos medicamentos de uso común cuentan con Mg en su composición, sin embargo, las cantidades son pequeñas y es poco probable que un paciente presente una intoxicación por el uso racional de alguno de ellos. Un medicamento antiepiléptico de amplio espectro como es el valproato, en nuestro país contamos con una presentación unida al magnesio, y que da origen al valproato de magnesio, que es uno de los medicamentos más usados en la población mexicana que presenta epilepsia, en especial en niños. En este artículo se revisó la importancia que tiene el magnesio en el cuerpo humano, su balance, las causas más frecuentes de hipo e hipermagnesemia y analizamos las cantidades de Mg que tiene la presentación de valproato de magnesio. Dentro de las consideraciones finales se destacó que no existe riesgo alguno para que un paciente que tome este medicamento a las dosis recomendadas, presente problemas en su metabolismo, originadas por un exceso de magnesio y, por otro lado, también se consideró que esta incorporación de Mg al valproato no aporta una medida extra de protección antiepiléptica.

Palabras clave: epilepsia, antiepilépticos, magnesio, valproato, valproato de magnesio.

Epilepsy, magnesium and valproate

ABSTRACT

Epilepsy is a disease often seen in Mexico; the knowledge of the antiepileptic drugs, their pharmacology, advantages, and disadvantages is an important issue for physicians. Magnesium (Mg) is for some authors the forgotten ion; it has a huge role in human metabolic reactions. According to its amount we could say that Mg is the second intracellular cation, one of its main actions is being a vital co-factor in ATP metabolism. Some commonly used drugs contain magnesium in very small quantities; so, under rational use of such medications, magnesium toxicity is virtually impossible. The broad spectrum antiepileptic drug valproate has in Mexico a magnesium-bound formula (magnesium valproate), and is one of the most used in mexican patients who suffer of epilepsy, specially children. This paper reviews the importance of magnesium in humans, its balance, the most frequent causes of hypo- and hypermagnesemia and analyzes the specific quantity of magnesium contained in the formula of magnesium valproate. As a conclusion, we finally consider that there is no risk at all of metabolic disturbances caused by magnesium for patients when the recommended dosage is taken. And, on the other hand, magnesium doesn't provide additional antiepileptic protection in the magnesium valproate formula.

Key words: *Epilepsy, antiepileptic drug, magnesium, valproate, magnesium valproate.*

EPILEPSIA Y ANTIEPILÉPTICOS

La epilepsia es un padecimiento crónico recurrente, cuya prevalencia en México oscila entre 1.8 y 2%, lo que representa más de un millón de pacientes en el país¹. El 76% de los epilépticos inician su padecimiento antes de la adolescencia.² Por su magnitud, trascendencia y vulnerabilidad demostrada por diversos estudios epidemiológicos, requiere de la unificación de criterios para su diagnóstico y tratamiento.

El tratamiento médico de la epilepsia está orientado a disminuir los factores que favorecen crisis recurrentes epilépticas. Cuando los mecanismos de descarga neuronal anormal que explican la manifestación epiléptica, se han

generado y establecido (crisis estereotipadas, recurrentes, no provocadas, de duración generalmente breve), resulta obligado iniciar tratamiento con medicamentos antiepilépticos (MAE), al igual que cuando se presenta una primera crisis clínica, pero se tiene la certeza de presentar altas posibilidades de recurrencia.³ El fármaco a seleccionar se escoge con base en diferentes criterios entre los que destacan: el diagnóstico preciso de la variedad de crisis epilépticas o síndrome epiléptico, además de considerar otros elementos claves que dependen principalmente del medicamento como son:

1. Mecanismo de acción del fármaco.
2. Eficacia.
3. Tolerancia.

[†] No existió para el estudio financiamiento externo. Se realizó con los recursos del propio Hospital y NO existe conflicto de intereses.

* Neurólogo Pediatra, Jefe de Neurología. Departamento de Neurología Pediátrica. Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".

** Genetista Clínica del Departamento de Neurología. Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".

4. Efectos secundarios (indeseables, idiosincráticos).
5. Accesibilidad al medicamento (costo, número de tomas al día), y de las variables biológicas del paciente que lo recibe como son la edad, el sexo, el peso, enfermedades concomitantes, fármacos que toma de manera habitual, entre otras cosas.⁴

Los tres principales mecanismos de acción de los MAE son:

1. Favorecer mecanismos inhibitorios: agentes GABAérgicos, inhibición de la GABA transaminasa, aumentar la

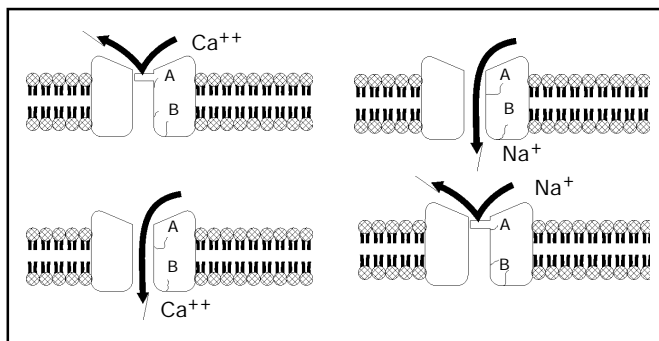


Figura 1. Dibujos que muestran el funcionamiento de un canal de calcio y de sodio. Si el canal no se cierra correctamente, los medicamentos antiepilépticos pueden funcionar bloqueando uno de estos canales y evitando la entrada masiva de calcio o sodio al interior de la neurona.

recaptación de GABA en las sinapsis, y aumentar la facilitación por GABA.

2. Bloquear mecanismos excitatorios: actuando sobre receptores NMDA, y disminuyendo liberación de neurotransmisores excitatorios.
3. Estabilizar canales iónicos: bloqueador de canal de Calcio, y bloqueadores de canal de sodio (Figura 1).

El mecanismo inhibitorio está relacionado, principalmente, con el llamado sistema gabaérgico (ácido gamma-aminobutírico, GABA), el cual actúa a nivel de receptor GABA, permitiendo la apertura del canal de cloro, lo que favorece la hiperpolarización de la neurona (inhibición). Mientras que el mecanismo excitatorio se bloquea con fármacos antiepilépticos que tengan un efecto sobre receptores relacionados con el glutamato, particularmente el receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato).

La estabilización de la membrana neuronal es modulada mediante el bloqueo de canales de sodio o la reducción de las corrientes de calcio, en canales de Ca⁺⁺ tipo T, de bajo umbral.

La farmacocinética de cada uno de los MAE debe tenerse en cuenta en el manejo del enfermo con epilepsia, principalmente la vida media de cada fármaco, ya que de ella depende el número de dosis diarias que requerirá el paciente, recordando que deben alcanzarse cuatro vidas medias para alcanzar un “estado estable”, necesario para que el MAE sea eficaz. La figura 2 ilustra el medicamen-

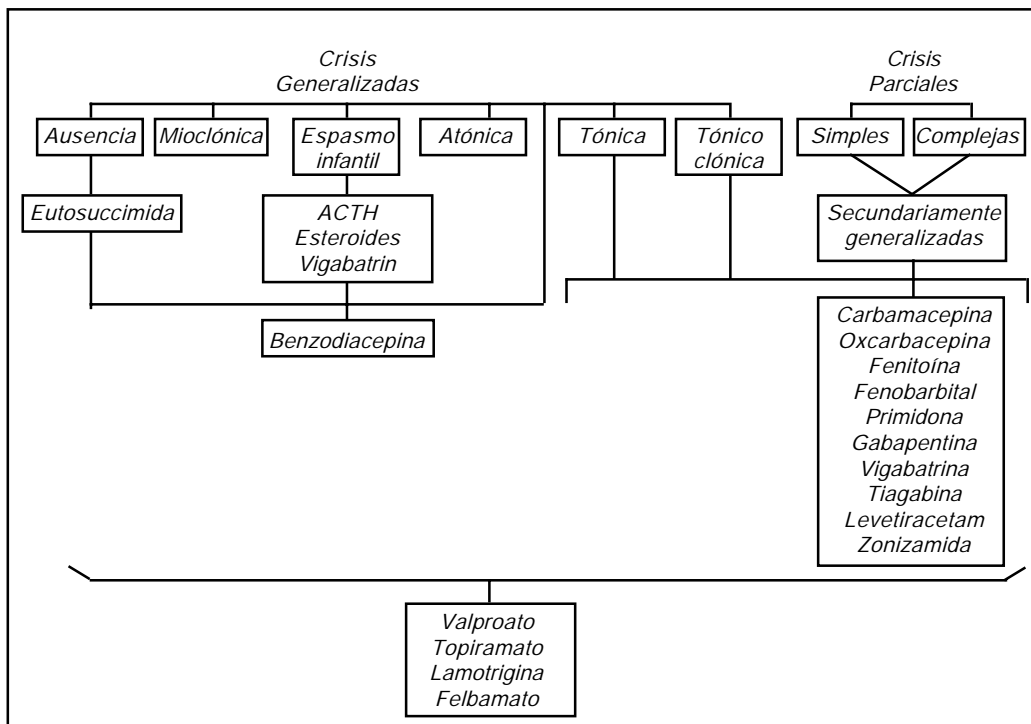


Figura 2. Tratamiento farmacológico de acuerdo con el tipo de crisis epiléptica. Valproato es considerado un antiepiléptico de amplio espectro y sus presentaciones comerciales en México incluyen al valproato de magnesio.

to recomendado por tipo de crisis.⁴ Así como la tabla 1 muestra características básicas de los medicamentos antiepilépticos considerados como tradicionales.

LA IMPORTANCIA DEL MAGNESIO EN EL FUNCIONAMIENTO DEL CUERPO HUMANO

El magnesio es un ion de gran importancia metabólica, ya que es el segundo catión intracelular más prevalente, una de sus funciones principales es ser un cofactor crítico en cualquier reacción que involucre ATP, por lo que su deficiencia tiene efectos severos en el metabolismo, es un catión divalente, cuyo peso atómico es de 24.3. También actúa como antagonista del canal de calcio y juega un rol principal en la modulación de cualquier actividad mediada por los flujos de la concentración intracelular de calcio (contracción muscular, liberación de insulina).⁵

En el cuerpo de un hombre adulto encontramos 24 gramos de magnesio (1,000 pool o 2,000 mEq), de éstos, la mitad está en el hueso mineralizado, prácticamente todo el restante está localizado en el compartimiento intracelular y sólo 1% del magnesio total está en el espacio extracelular.

La concentración normal en el plasma es de 1.8 a 2.3 MG/Dl. (0.75 a 0.95 pool/L, 1.5 a 1.9 mEq/L) y no varía con la edad. Como es un ion divalente 1mEq equivale a 0.5 pool y 1 pool a 24.3 MG de magnesio. Lo encontramos en tres estados: magnesio ionizado (60% del total), unido a proteínas (30%, en su mayoría a albúmina) y en

complejos con aniones séricos (10%). Sólo el magnesio ionizado es fisiológicamente activo. Su medición no es un procedimiento que se realice de rutina como en el caso del calcio ionizado, no se puede predecir por cambios en la albúmina o en el pp. y el medir el magnesio plasmático no refleja el contenido total corporal de éste. El método con el que se infiere el nivel de magnesio en tejido, es una prueba fisiológica que mide la respuesta renal a una carga de magnesio, los pacientes que retienen mas de 30% de una carga de 800 MG de magnesio por vía intravenosa,

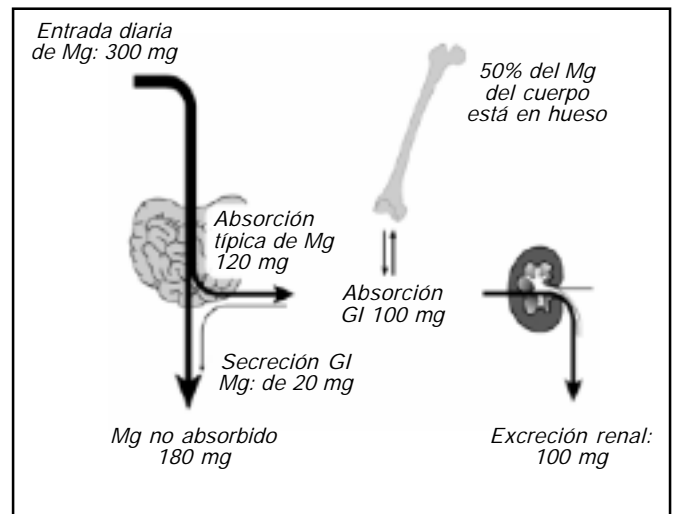


Figura 3. Balance de magnesio.

Tabla 1
Medicamentos tradicionales

Droga	Absorción (%)	Unión a proteínas (%)	Vida media (h)	Ruta de eliminación	Características especiales
Fenobarbital	Lenta (95-100%)	48-54	72-144	Met. Hep. 25% sin cambio	Inductor enzimático Sedantes
Fenitoína	Lenta (85-95%)	90-93	9-40	Met. Hep. saturable	Inductor enzimático Vida media dependiente de la concentración
Primidona	Rápida (90-100%)	20-30	4-12	Met. hep.	Inductor enzimático Metabolitos excretados sin cambios (40%)
Carbamacepina	Lenta (75-85%)	70-78	8-24	Met. Hep. Metabolito Activo: 10-11 epóxico CBZ	Inductor enzimático Autoinduce su metabolismo
Valproato	Rápida (100%)	88-92	7-17	Met. Hep. Metabolitos activos	Inhibidor enzimático Concentración dependiente de unión a proteínas
Clonacepam	Rápida (80-90%)	80-90	30-40	Met. hep.	Sedante. Produce tolerancia Exacerbación al suspenderlo

Absorción y unión a proteínas expresadas en porcentaje (%) y la vida media en horas (h). Met. Hep.: Metabolismo hepático.

se toman como pacientes con depleción de magnesio, aquéllos que retienen menos de 20% se toman como pacientes repletados (con niveles normales de magnesio).⁵

BALANCE DEL MAGNESIO (FIGURA 3)

La mayoría de los alimentos contienen magnesio, aunque las fuentes principales en la dieta son los granos enteros, vegetales verdes, fríjol de soya, nueces y mariscos. La ingesta típica es de 300 MG por día, la absorción del magnesio se realiza en todo el intestino, incluyendo el colon. La absorción gastrointestinal (GI) puede ir de 24% en dietas ricas en magnesio a 76% en dietas bajas en este ion. De los cerca de 120 MG de magnesio que en general se absorben, 20 MG se pierden en secreciones gastrointestinales, por lo que la ingesta neta de magnesio por día es de 100 MG por día. Los riñones son los responsables del mantenimiento del balance del magnesio, al excretar el magnesio absorbido. El magnesio ionizado y en complejos (70%) es filtrado libremente en el glomérulo, así, con una concentración sérica de 2 MG/DL y una filtración glomerular de 120 mL/min, el riñón puede filtrar 2420 mg de magnesio por día. Para mantener la homeostasis, el riñón puede reabsorber todo el magnesio, exceptuando los 100 mg absorbidos por los intestinos, esto resulta en una fracción de reabsorción de 96%. La reabsorción del magnesio es diferente en cantidad y cinética en cada segmento de la nefrona. El túbulo proximal, en el adulto, reabsorbe una pequeña fracción del total del magnesio filtrado (15 a 20%), en cambio en el riñón inmaduro del recién nacido este segmento puede absorber hasta 70% del magnesio filtrado. La absorción de magnesio en el túbulo proximal del adulto contrasta con la reabsorción de otros iones (60% del sodio, calcio potasio y agua), esta disparidad en la fracción de reabsorción catiónica puede deberse a la relativa impermeabilidad del magnesio en el epitelio tubular proximal en el riñón maduro. La mayor parte de la reabsorción del magnesio ocurre en la porción gruesa ascendente del asa de Henle (60 a 70%). El transporte del magnesio es pasivo y paracelular, difunde bajo un gradiente electroquímico transepitelial luminal positivo, en relación al intersticio relativamente negativo. Esta difusión es dependiente de la actividad de los co-transportadores denominados Na-K-2Cl y del canal rectificador de potasio conocido como ROMK, que genera el fluido tubular cargado positivamente. La reabsorción del magnesio en la porción gruesa ascendente está inversamente relacionada con el flujo, así que cualquier situación asociada con un incremento del flujo tubular (diuréticos osmóticos, infusiones salinas) reduce la reabsorción de magnesio. Similarmente cualquier factor que altere la carga luminal positiva (diuréticos de asa, hipercalcemia)

se opone a la reabsorción de magnesio. Los cambios en la reabsorción del magnesio en este segmento tubular, son paralelos a los cambios en la reabsorción de calcio. El túbulo distal reabsorbe 10% del magnesio filtrado, mediante un transporte activo y transcelular, siendo un importante regulador de la homeostasis del magnesio independiente del calcio y es el responsable del ajuste fino de la excreción renal de magnesio. La regulación hormonal de la homeostasis del magnesio no se ha determinado completamente, la paratohormona, glucagón y hormona antidiurética incrementan la reabsorción de magnesio en el asa de Henle. En el túbulo contorneado distal la aldosterona, hormona antidiurética y glucagón probablemente también incrementen su reabsorción.⁵

La reabsorción renal del magnesio varía ampliamente para mantener su homeostasis, esta puede declinar hasta prácticamente cero en presencia de hipermagnesemia o filtración glomerular reducida, en contraste en una depleción de magnesio o un decremento en la ingesta, la reabsorción del magnesio puede elevarse hasta en 99.5% para minimizar las pérdidas urinarias. A nivel experimental la caída en la fracción de excreción del magnesio precede al cambio en el magnesio sérico y ocurre cinco horas después del cambio a una dieta pobre en magnesio en ratas. En seres humanos la pérdida renal de magnesio puede reducirse hasta alcanzar cifras de menos de 12 mg por día.^{5,6}

HIPOMAGNESEMIA E HIPERMAGNESEMIA

La hipomagnesemia es un trastorno común en algunas condiciones definidas, en diversos estudios la encontramos con prevalencias altas, en 10% ($Mg^{2+} < 1.6$ mg/dL) de los pacientes geriátricos admitidos a hospitalización, en 47% de las muestras de los pacientes que acudieron a realizarse un estudio de electrolitos, en pacientes hospitalizados en unidades de Terapia Intensiva la prevalencia varía de 11% a 65%. Generalmente la hipomagnesemia es asintomática y las consecuencias clínicas son difíciles de determinar, debido a que los pacientes generalmente cursan, además, con hipocalcemia, hipocalcemia e hiponatremia. Se ha aceptado que los síntomas de la hipomagnesemia son los que prevalecen en los pacientes que se les corrigieron sus otras anomalías electrolíticas y que ceden al repletar el magnesio. Los síntomas generalmente se presentan cuando los niveles de magnesio caen por debajo de 1.2 mg/dL (Tabla 2).^{5,6}

La hipomagnesemia de acuerdo con su etiología puede ser dividida en dos grupos, a saber: renal y extra renal (Tabla 3). Pueden distinguirse fácilmente determinando si el riñón tiene avidez de magnesio o si hay pérdida renal de magnesio. Existen dos pruebas para determinar la avidez

renal de magnesio: colección de orina de 24 horas y la fracción excretada de magnesio. Una recolección de orina de 24 horas con pérdida urinaria de menos de 12 mg es consistente con una respuesta renal intacta a la hipomagnesemia e implica una ingesta inadecuada o pérdidas extrarrenales, la presencia de más de 24 mg indica una pérdida renal anormal. La fracción excretada de magnesio mayor de 2% en presencia de hipomagnesemia, indica una inapropiada pérdida renal, mientras que una menor al 2% indica un adecuado manejo renal del magnesio, implicando pérdidas extrarrenales o ingesta inadecuada. La deficiencia de magnesio puede prevenirse (con suplementos de magnesio) en los individuos en los que su ingesta se reduce o que reciben nutrición parenteral. La recomendación diaria de magnesio en adultos es de 350 mg (29 mEq) para hombres, 280 (23 mEq) para mujeres y de 6 a 8 mg/kg en niños. Los pacientes con hipomagnesemia sintomática deben ser repletados, se puede llevar a cabo por vía intravenosa, la cual es altamente efectiva, barata y bien tolerada, si se presentan convulsiones o arritmias cardíacas deben administrarse

de 8 a 16 mEq (1 a 2 g) en un periodo de dos a cuatro minutos, si no se presentan estas manifestaciones se prefiere un tratamiento más lento, ya que el magnesio extracelular añadido se equilibra lentamente con el compartimiento intracelular y puede provocar un aumento del magnesio excretado por la orina (aproximadamente 50% del magnesio parenteral). El reemplazo oral puede llevarse a cabo en pacientes con hipomagnesemia moderada o después del uso de magnesio parenteral, la dosis apropiada se calcula de acuerdo al magnesio elemental que contiene cada sal y asumiendo una biodisponibilidad de 33% con una función intestinal normal, se tiene que tomar en cuenta que las dosis altas ocasionan diarrea. En pacientes con pérdida renal inapropiada de magnesio, se indica el uso de diuréticos que bloquen el canal de sodio del túbulo distal epitelial, como la amilorida y triamtereno.⁶

HIPERMAGNESEMIA

Como ya se mencionó el riñón tiene una gran capacidad para excretar magnesio, cuando la capacidad renal

Tabla 2
Manifestaciones clínicas de las concentraciones séricas alteradas del magnesio

<i>mg/dL</i>	<i>Nivel del Magnesio mEq/L</i>	<i>mmol/L</i>	<i>Manifestación</i>
< 1.2	< 1	< 0.5	Tetania Convulsiones generalizadas o motoras multifocales Nistagmo vertical Arritmias Alteraciones en el EKG (cambios de la onda T, ondas U, intervalos QT y QU prolongados) Agregación plaquetaria en pacientes con diabetes mellitus
1.2-1.8	1.0-1.5	0.5-0.75	Irritabilidad Neuromuscular Debilidad y Fatiga Signos de Trousseau y Chvostek (+) Hipocalcemia Hipocalemia Aumenta la toxicidad por digital
1.8-2.5	1.5-2.1	0.75-1.05	Nivel normal de magnesio
2.5-5.0	2.1-4.2	1.05-2.01	Asintomático
5.0-7.0	4.2-5.8	2.1-2.9	Letargo Náusea y vómito Bochornos Reflejos tendinosos profundos disminuidos
7.0-12	5.8-10	2.9-5	Somnolencia Pérdida de los reflejos tendinosos profundos Hipotensión Cambios en el EKG
> 12	> 10	> 5	Bloqueo cardíaco Apnea Parálisis respiratoria Coma Shock Asístole, muerte

Tabla 3
Etiología de la hipomagnesemia

<i>Hipomagnesemia</i> <i>Causas renales</i>	<i>Hipomagnesemia</i> <i>Causas extrarrenales</i>
<i>Drogas</i>	<i>Gastrointestinales</i>
<i>Toxicidad por aminoglucósidos</i>	<i>Diarrea</i>
<i>Toxicidad por pentamidina</i>	<i>Esteatorrea</i>
<i>Toxicidad por amfotericina B</i>	<i>Síndrome de malabsorción</i>
<i>Diuréticos tiazídicos</i>	<i>Desnutrición proteico-calórica</i>
<i>Inhibidores de la calcineurina</i>	<i>Alcoholismo</i>
<i>Foscarnet</i>	<i>Nutrición enteral</i>
<i>Cisplatino</i>	<i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i>
<i>Asa de Henle</i>	<i>Succión gástrica</i>
<i>Diuréticos de Asa</i>	<i>Vómito</i>
<i>Hipercalcemia</i>	<i>Síndrome de Intestino corto</i>
<i>Incremento del flujo tubular</i>	<i>Sprue</i>
<i>Diuresis osmótica</i>	<i>Bypass intestinal de cirugía bariática</i>
<i>Diabetes tipo I y II</i>	<i>Pancreatitis crónica</i>
<i>Hiperaldosteronismo</i>	<i>Piel</i>
<i>Expansión de volumen</i>	<i>Quemaduras</i>
<i>Cetoacidosis diabética</i>	<i>Necrólisis epidérmica tóxica</i>
<i>Disfunción tubular</i>	<i>Hueso</i>
<i>Recuperación de una obstrucción</i>	<i>Sx. del hueso hambriento</i>
<i>Recuperación post trasplante</i>	<i>Otras</i>
<i>Recuperación de una necrosis tubular aguda</i>	<i>Pancreatitis</i>
<i>Pérdida congénita renal de magnesio</i>	
<i>Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis</i>	
<i>Hipomagnesemia aislada dominante con hipocalciuria</i>	
<i>Hipomagnesemia aislada recesiva con normocalciuria</i>	
<i>Hipoparatiroidismo autosómico dominante</i>	
<i>Hipercalcemia hipocalciurica familiar</i>	
<i>Hiperparatiroidismo neonatal severo</i>	
<i>Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria</i>	
<i>Sx. de Bartter (1/3 de los casos)</i>	
<i>Sx. de Gitelman</i>	

Tabla 4
Etiología de la hipermagnesemia

<i>Hipermagnesemia (Insuficiencia renal)</i>
<i>Cualquier etiología, con una FGR < 10 mL/min</i>
<i>Ingestión de Magnesio</i>
<i>Parenteral</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Error en la dosificación</i> • <i>Tratamiento de la Pre eclampsia</i> • <i>Tratamiento del infarto al miocardio con torsades</i>
<i>Oral</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Daño a la mucosa intestinal que incremente la absorción de magnesio</i> • <i>Antiácidos que contengan magnesio</i> • <i>Sales de magnesio (sal de Epsom, sulfato de magnesio)</i> • <i>Catárticos que contengan magnesio</i> • <i>Enemas que contengan magnesio</i>
<i>Aspiración</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ahogados en el Mar Muerto</i>
<i>Otros</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxicidad por teofilina</i>

es excedida, la mayoría del magnesio filtrado en exceso se excreta sin cambios en la orina final, es por esto que la concentración sérica de magnesio depende de la filtración glomerular. Debido a esto, la hipermagnesemia generalmente ocurre en dos situaciones: función renal comprometida y/o ingesta excesiva de magnesio (Tabla 4).

Aun en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es raro encontrar hipermagnesemia, únicamente la encontramos si los pacientes han recibido magnesio exógeno en forma de antiácidos, catárticos o enemas.⁷

En los neonatos la causa más común de hipermagnesemia es la administración parenteral de magnesio a la madre, como tratamiento de la toxemia gravídica, estos niños pueden nacer con depresión respiratoria, ausencia de reflejos y parálisis muscular. Pueden tener niveles séricos de hasta 12.1 mg/dL, la severidad del cuadro está más asociada a la duración del tratamiento intravenoso

que a la dosis aportada, se requieren de cuatro a cinco días para que los niveles vuelvan a la normalidad y en casos graves se utiliza exanguinotransfusión con sangre citratada.

Algunos medicamentos se han reportados como causantes de hipermagnesemia como son:

- **Antiácidos:** Hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio, carbonato de calcio y magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de magnesio y aluminio.
- **Sales de magnesio:** Sulfato de magnesio.
- **Catárticos:** Hidróxido de magnesio, citrato de magnesio.
- **Enemas:** Citrato de magnesio.

A pesar de que estos medicamentos tienen concentraciones altas de magnesio (por ejemplo, en las sales de magnesio 35 g de sulfato de magnesio equivalen a 3.4 g – 287mEq– de magnesio elemental) es más frecuente, ante una sobredosis, encontrar sintomatología de toxicidad debida a las otras sustancias que acompañan al magnesio, por ejemplo, al aluminio.

El tratamiento de la hipermagnesemia moderada con función renal normal es suspender los medicamentos o suplementos con magnesio,⁸ debido a que el aclaramiento del magnesio es muy rápido, la vida media del magnesio sérico es de 28 horas aproximadamente, en el caso de intoxicación grave, se antagoniza el efecto del magnesio con la administración intravenosa de calcio, la excreción renal de magnesio se puede aumentar con diuresis salina y con el uso de furosemida, la cual inhibe la reabsorción tubular de magnesio en el asa de Henle medular. En pacientes con insuficiencia renal, la única manera de aclarar el exceso de magnesio es con diálisis (peritoneal o hemodiálisis).⁶

ASOCIACIÓN MAGNESIO Y VALPROATO DE MAGNESIO

La cantidad de magnesio que se encuentra en 200 mg de valproato de magnesio es 15 mg, por tal motivo si realizamos un ejercicio breve nos daremos cuenta que los niños que toman este medicamento nunca podrán tener intoxicación por éste ion, de acuerdo con la dosis que se utiliza en forma terapéutica para el manejo de la epilepsia. La tabla 5 ilustra un ejercicio de la dosis baja, media y alta por día en mantenimiento de valproato de magnesio en un niño de los dos a los cinco años de edad.

Podemos apreciar que este grupo de pacientes podrían tomar desde 360 mg y hasta 900 mg en un día de valproato de magnesio en cualquiera de sus presentaciones,⁹ lo cual equivaldría a una carga de magnesio que iría de 27 y hasta

67 mg por día. Recordando que la recomendación diaria de magnesio en niños es de 6 a 8 mg por kilo por día, estos pacientes tendrían que recibir un aporte al día de entre 72 mg y hasta 144 mg para alcanzar el nivel recomendado. Esto nos da una idea que con esta toma del medicamento ni siquiera es suficiente para alcanzar las cantidades mínimas de magnesio recomendado y, por lo tanto, mucho menos para producir una dificultad por su toma. Aun en los casos en que por error se diera una dosis de valproato de magnesio mucho mayor, como hemos mencionado, si el riñón funciona adecuadamente no tendríamos ninguna dificultad porque el exceso de magnesio sería eliminado vía renal sin ninguna complicación.

Este mismo ejercicio lo podemos seguir para edades mayores donde niños de seis a 12 años de edad (Tabla 6), pueden recibir en promedio de 400 a 1,280 mg de valproato de magnesio al día, lo cual nos daría un consumo de magnesio de 30 a 96 mg por la toma de su tratamiento, pero en estos pacientes su recomendación de magnesio al día va de los 120 a los 256 mg.

En edades mayores y en adultos hemos marcado las recomendaciones y podemos afirmar de manera categórica que la posibilidad de sufrir un problema metabólico por la cantidad de magnesio de un medicamento como valproato de magnesio, no existe.

Tabla 5
Dosis promedio baja, media y alta de valproato utilizado en la práctica clínica diaria

Edad (años)	Peso (kg)	Dosis baja (30 mg/kg/día)* (mg/día)**	Dosis media (40 mg/kg/día)* (mg/día)**	Dosis alta (50 mg/kg/día)* (mg/día)**
2	12	360	480	600
3	14	420	560 mg/toma	700
4	16	480	640	800
5	18	540	720	900

* Las dosis baja, media y alta son expresadas en mg por kilo por día.

** Las dosis totales son expresadas en mg por día y mg por toma.

Tabla 6
Dosis promedio baja, media y alta de valproato utilizado en la práctica clínica diaria

Edad (años)	Peso (kg)	Dosis baja (20 mg/kg/día)* (mg/día)**	Dosis media (30 mg/kg/día)* (mg/día)**	Dosis alta (40 mg/kg/día)* (mg/día)**
6	20	400	600	800
7	22	440	660	880
8	24	480	720	960
9	26	520	780	1,040
10	28	560	840	1,120
11	30	600	900	1,200
12	32	640	960	1,280

* Las dosis baja, media y alta son expresadas en mg por kilo por día.

** Las dosis totales son expresadas en mg por día.

Tabla 7
Modificación de antiepilépticos en caso de falla renal

<i>AED</i>	<i>% excreción renal</i>	<i>Ajuste requerido</i>	<i>Removido por diálisis</i>
<i>Carbamacepina</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Decrementar 25% si la FGR < 10 mL/min.</i>	<i>No</i>
<i>Etosuccimida</i>	<i>10-20</i>	<i>Decrementar 25% si la FGR < 10 mL/min</i>	<i>Sí</i>
<i>Fenobarbital</i>	<i>25-30</i>	<i>Incrementar dosis intervalo por 50-100%</i>	<i>Sí</i>
<i>Fenitoína</i>	<i>Mínimo</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
<i>Primidona</i>	<i>20</i>	<i>Incrementar dosis intervalo</i>	<i>Sí</i>
<i>Valproato</i>	<i>Mínimo</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
<i>Gabapentina</i>	<i>100</i>	<i>Filtración proporcional a la depuración de creatinina en la insuficiencia renal, dosis se ajusta</i>	<i>Sí</i>
<i>Lamotrigina</i>	<i>90</i>	<i>Disminuir dosis 25-50%</i>	<i>Sí</i>
<i>Topiramato</i>	<i>70</i>	<i>Disminuir dosis 50%</i>	<i>Sí</i>
<i>Tiagabina</i>	<i>Mínimo</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
<i>Levetiracetam</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Disminuir dosis 50%</i>	<i>Sí</i>
<i>Oxcarbacepina</i>	<i>35%</i>	<i>Disminuir dosis 50%</i>	<i>No determinado</i>
<i>Zonisamida</i>	<i>30%</i>	<i>Disminuir dosis 30%</i>	<i>No determinado</i>

En el caso de pacientes con un problema renal serio, es posible realizar ajuste de algunos de los MAE, sin embargo, tomando en cuenta el metabolismo del valproato, el ajuste para este fármaco no es necesario (Tabla 7), pero tendríamos que vigilar todos los iones incluyendo el magnesio.

CONSIDERACIONES FINALES

La epilepsia es un padecimiento frecuente en nuestro país y debemos de estar todos los médicos familiarizados con el tratamiento de estos pacientes. Es muy importante conocer el metabolismo del magnesio por su importancia en el funcionamiento general del cuerpo. Si bien es cierto que algunos medicamentos en su estructura cuentan con magnesio, la posibilidad de intoxicarnos por esta sustancia es muy rara.

Hoy día contamos con antiepilépticos útiles y seguros para el manejo de la epilepsia tanto en niños como en adultos, y el valproato es uno de los medicamentos que son considerados como medicamentos de amplio espectro, de mucha utilidad en el paciente que sufre epilepsia en especial el paciente pediátrico, mostrado efectividad y tolerancia tanto en monoterapia como en terapia de adición. El valproato de magnesio es una de las modalidades más utilizadas en nuestro país y tiene la ventaja de que existen diversas presentaciones que facilitan su uso. Como hemos analizado la posibilidad de intoxicación por las cantidades de magnesio que tiene este medicamento es prácticamente imposible en dosis terapéuticas.

El interés clínico del magnesio ha crecido mucho en los últimos años, ha pesar de que ha sido una sustancia que se ha utilizado desde hace mucho tiempo como anticonvulsivante en preeclampsia y eclampsia, como disrítmico, antiácido, laxante, y como catártico para tratar algunos envenenamientos e incluso se ha recomendado como terapia de reemplazo rutinario en estados de hipomagnesemia como el alcoholismo crónico y cuando se utiliza ciclosporina en pacientes trasplantados.

Conocer el metabolismo exacto del magnesio nos da la posibilidad de entender sus repercusiones en el ámbito clínico.

Actualmente encontramos en la literatura proyectos de investigación en donde se investiga sobre el papel de la hipomagnesemia en diversas patologías y su repercusión fisiológica (isquemia-reperusión, migraña de estímulos luminosos, TDAH, etc.). Sin embargo, en la práctica clínica, este ion es el gran olvidado, debido a que son muy raros los casos en los que ocasiona sintomatología, tanto por encontrarse en déficit como en exceso.

Reiteramos que en particular el uso de valproato de magnesio utilizado para el manejo del paciente con epilepsia o bien en el campo de la psiquiatría,¹⁰ es un medicamento seguro y no representa ningún riesgo relacionado con la cantidad de magnesio que contiene, pero, por otro lado, consideramos que esta mínima cantidad de magnesio de sus diversas presentaciones, tampoco representa cantidad suficiente, para considerar que a través de él, tengamos un mecanismo de acción antiepiléptica adicional.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. José C. Rivera Quintero su participación en el resumen de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Fera VA, Martínez MD, Rubio DF. *Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. 1a. Ed. INNN; 1997.
2. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th. Ed. John Libbey; 2005.
3. Fisher RS, Engel JJr. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-72.
4. Rubio DF, Reséndiz AJC, Senties MH, Alonso VM, Salgado LP, Ramos PJ. *Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. Sector Salud*; 2007.
5. Narins, Maxwell & Kleeman S. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 5th. Ed. 1994, p. 373- 92, 1099-15.
6. Du Bose, Hamm *Acid-Base an Electrolyte Disorders*. Ed. Saunders; 2002.
7. Birrer RB, Shallash AJ, Totten V. *Hypermagnesemia-induced fatality following epsom salt gargles*. *J Emerg Med* 2002; 22(2): 185-8.
8. Harker HE, Majcher TA. *Hypermagnesemia in a pediatric patient*. *Anesth Analg* 2000; 91(5): 1160-2.
9. DEF. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 52 th. Ed. México: Ediciones PLM; 2006.
10. Schatzberg AF, Cole JO. *Manual of clinical Psychopharmacology*. *Ars Médica*; 2007.



Correspondencia: Dr. Juan Carlos Reséndiz Aparicio
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro". Av. San Buenaventura No. 86, Col. Belisario Domínguez. Deleg. Tlalpan. México, D.F.
C.P. 14080 Fax: (52-55) 5485-4739.
Correo electrónico: jc_doc@yahoo.com