

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE CIENCIAS Y FACULTAD DE AGRONOMÍA**

**LA INGESTA DE MAGNESIO Y SU RELACIÓN CON EL DOLOR
CRÓNICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

por

Gonzalo Enrique ALTEZ ALZAGA

**TESIS presentada como uno
de los requisitos para
obtener el título de
“Magíster en Ciencias Nutricionales”**

**MONTEVIDEO
URUGUAY
octubre 2024**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tribunal integrado por: Dra. Marcela Guerendiain, Dr. Ali Saadoun.

Tutoras: Dra. Estela Skapino y Dra. Luisa Saravia.

TABLA DE CONTENIDO

1. ABREVIATURAS.....	4
2. RESUMEN.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	8
3.1. ALGUNAS CONSIDERACIONES DEL DOLOR.....	8
3.3. FISIOLÓGÍA DEL DOLOR	14
3.4. DOLOR COMO SINTOMA.....	18
3.5. CUANTIFICACIÓN DEL DOLOR.....	19
4. EL MAGNESIO	20
4.1. ESTATUS DEL MAGNESIO.....	20
4.2. LA DIETA Y EL MAGNESIO	22
4.3. DISFUNCIONES EN EL EQUILIBRIO DE MAGNESIO.....	24
4.4. TOXICIDAD DEL MAGNESIO.....	25
4.5. EL MAGNESIO Y EL DOLOR.....	25
5. ANTECEDENTES	27
6. OBJETIVOS	28
6.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	28
7. MATERIALES Y MÉTODOS	29
7.1. ESTRATEGIA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	29
7.2. ADMINISTRACION DE RESULTADOS.....	31
8. RESULTADOS.....	31
8.1. CALIDAD	36
9. DISCUSIÓN.....	38
10. CONCLUSIÓN	41
11. BIBLIOGRAFÍA	42

ABREVIATURAS

Ach	Acetilcolina
ADP	Adenosín difosfato
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
AR	Artritis Reumatoide
ARS	Arhus low back pain rating scale
ASIC	Canal iónico sensibilizado por acido
ATP	Adenosín trifosfato
Ca	Calcio
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DASH	Disability of the Arm y Shoulder and Hand
EEG	Electroencefalograma.
EN	Escala Numérica
EVA	Escala Visual Analógica
FM	Fibromyalgia
FFQ	Food Frequency Questionary
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GIRK G.	Canal rectificador de potasio asociado internamente a proteína
Glu	Glutamato
GPA	Gris periacueductal
GPCR	Receptor de G-proteína-pareada
IASP	International Association for the Study of Pain
ID	Ingesta diaria
IDR	Ingesta Diaria Recomendada
iGluR	Receptor ionotrópico del glutamato
IL-1 β	Interleucina-6

IL-6	Interleucina-6
IP3	Inositol trifosfato
K	Potasio
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
LC	Locus Ceruleus
LIF	Factor inhibidor de la leucemia
Mg	Magnesio
MgCO ₃	Carbonato de magnesio
mGluR	Receptor metabotrópico del glutamato
MgO	Oxido de magnesio
M2	Receptor muscarínico
Na	Sodio
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NMDA	N-metil D-aspartato
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NR	Núcleo de Rafe
OA	Osteoartritis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAF	Factor activador de las plaquetas
PGE ₂	Prostaglandina e ₂
Pi	Fosfato inorgánico
PKA	Proteína cinasa A
PKC	Proteína cinasa C
PLC	Fosfolipasa C
PRISMA Analyses	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-
RAS	Sistema de activación reticular
SNC	Sistema Nervioso Central

SSTR2A	Receptor 2A de la somatostatina
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
TrkA	Receptor de la tirosina cinasa A
TTXr	Canal de sodio resistente a la tetrodotoxina
μ	Receptor opioide mu
WOMAC	McMaster Universities Osteoarthritis Index
5HT	Serotonina

1. RESUMEN

El dolor crónico es una pandemia y como tal impacta todos los ámbitos del desarrollo humano. Para abordarlo existen múltiples terapéuticas, sin embargo, persiste la necesidad de explorar novedosos tratamientos, en parte, por su compleja etiopatogenia y multicausalidad. En esta investigación se explora el magnesio como analgésico, por sus antecedentes de efectividad en algunos casos de dolor agudo, entendiéndolo como un factor interviniente en un problema multidimensional. Mediante la metodología de revisión sistemática se analiza el rol del magnesio en el dolor crónico en adultos, la ingesta de magnesio como terapéutica, el estatus de magnesio en pacientes con dolor crónico, los hábitos de consumo pobres en magnesio y su contribución con el dolor crónico.

Dada la escasa y heterogenea evidencia encontrada para este trabajo no se consigue realizar un metaanálisis ni responder a las preguntas de investigación, pero se logran nuevas conjeturas que posiblemente contribuyan a futuras investigaciones y tratamientos de precisión.

Dolor Crónico, Magnesio, Ingesta y Déficit.

SUMMARY

Chronic pain is a pandemic that impacts all aspects of human development. While there are multiple treatments for chronic pain, the need for novel treatments persists, in part due to its complex etiology and multi-causality. This research explores magnesium as an analgesic, based on its history of effectiveness in some cases of acute pain, understanding it as a factor in a multidimensional problem. Using a systematic review methodology, the role of magnesium in chronic pain in adults, magnesium intake as a therapeutic, magnesium status in patients with chronic pain, poor magnesium consumption habits and their contribution to chronic pain is analyzed.

Given the limited and heterogeneous evidence found for this work, it was not possible to perform a meta-analysis or answer the research questions, but new conjectures were achieved that may contribute to future research and precision treatments.

Chronic Pain, Magnesium, Intake and Deficiency.

2. INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es frecuente, complejo y un inquietante problema que tiene un profundo impacto en los individuos y la sociedad. Se presenta frecuentemente como resultado de enfermedad o lesión; sin embargo, no es meramente un síntoma acompañante, sino más bien una condición independiente, con su propia definición médica y taxonomía (1). El dolor puede ser definido como *“una experiencia somática mutuamente reconocible que refleja el temor de una persona a la amenaza de su integridad corporal o existencial”* (2). El dolor crónico es aquel que persiste más de 3 meses (1).

La prevalencia agrupada del dolor crónico a nivel mundial es aproximadamente 30% (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo reconoce como un problema de salud pública de escala global, afectando el bienestar: psicológico, fisiológico y social; con efecto en la tasa de morbilidad y en el ausentismo laboral (3).

2.1. ALGUNAS CONSIDERACIONES DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) en su versión de 1986 describe el dolor como *“una experiencia subjetiva desagradable o similar, asociada al daño potencial o real del tejido”* (4). Esta definición trae implícita la existencia de procesamiento a nivel cortical, lo que la diferencia de la nocicepción, ya que esta puede ser inferida únicamente por el estímulo a las neuronas sensoriales, que a posteriori puede desencadenar el reflejo de huida, hipertensión y/o dolor (5,6).

La terminología en las que se clasifica el dolor y otros trastornos sensitivos asociados son extensas, pero son parte de la semiología de algunas enfermedades, por lo que se desarrollan en detalle en la Tabla 1. Por otra parte, se discrimina el dolor por temporalidad, en agudo o crónico, y también, pero en menor medida, en momentáneo y persistente. El dolor momentáneo es descrito principalmente en modelos animales, como consecuencia de un estímulo nociceptivo intencional. En el caso de humanos la clasificación aguda se utiliza generalmente para describir aquel dolor que dura hasta semanas. Cuando el dolor continúa más allá de la etapa aguda es llamado persistente, con una duración de meses hasta años. Si bien se intenta distinguir el dolor persistente del crónico por la posibilidad de cura, en caso del primero, la mayoría de la literatura no distingue entre las nomenclaturas, siendo el término crónico el más usado (6).

Tabla 1: Terminología del dolor según la IASP (4,7).

Término	Definición
Alodinia	Dolor consecuencia de un estímulo que normalmente no debería provocarlo.
Analgesia	Ausencia de dolor en respuesta a estimulación dolorosa.
Anestesia dolorosa	Dolor en una área o región que esta anestesiada.
Causalgia	Síndrome de dolor quemante sostenido, alodinia e hiperpatía luego de una lesión nerviosa traumática, con frecuencia combinada con disfunciones vasomotoras y sudomotoras y cambios topos posteriores.
Disestesia	Una sensación anormal desagradable, espontanea o evocada.
Hiperalgnesia	Dolor aumentado frente a un estímulo doloroso.
Hiperestesia	Sensibilidad aumentada al estímulo, excluyendo sentidos especiales.
Neuralgia	Dolor en el recorrido de un nervio o nervios.
Neuritis	Inflamación de un nervio o nervios.
Dolor Neuropático	Dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial.
Dolor neuropático central	Dolor causado por lesión o enfermedad del sistema somatosensorial central.
Dolor nociplástico	Dolor que surge de los nociceptores alterados a pesar de no haber evidencia clara de una amenaza a los tejidos o lesión que cause su activación.
Hiperpatía	Síndrome doloroso caracterizado por una reacción anormal dado un estímulo, especialmente repetitivo, así como un aumento del umbral.

2.2. VIAS DEL DOLOR

Las vías de dolor se ven representadas en la Figura 1 y son descritas a continuación. Los receptores nociceptivos son terminales nerviosas de las fibras A-delta y C (de primer orden); en caso del dolor neuropático también pueden actuar como fibras nociceptivas las A-beta, provocando alodinia (8). Las terminales de las fibras A-delta y C se localizan en músculos, articulaciones, vísceras y en la piel, captando señales químicas, térmicas y mecánicas. Las acciones locales provocan en estos terminales, potenciales generadores, estos potenciales pueden ser aumentados o disminuidos por

ligandos y receptores, y se disparan al alcanzar cierto umbral. La ampliación de la señal ocurre a través del potencial regenerativo de los canales de sodio; la inhibición ocurre a través del reclutamiento de los canales de potasio (9).

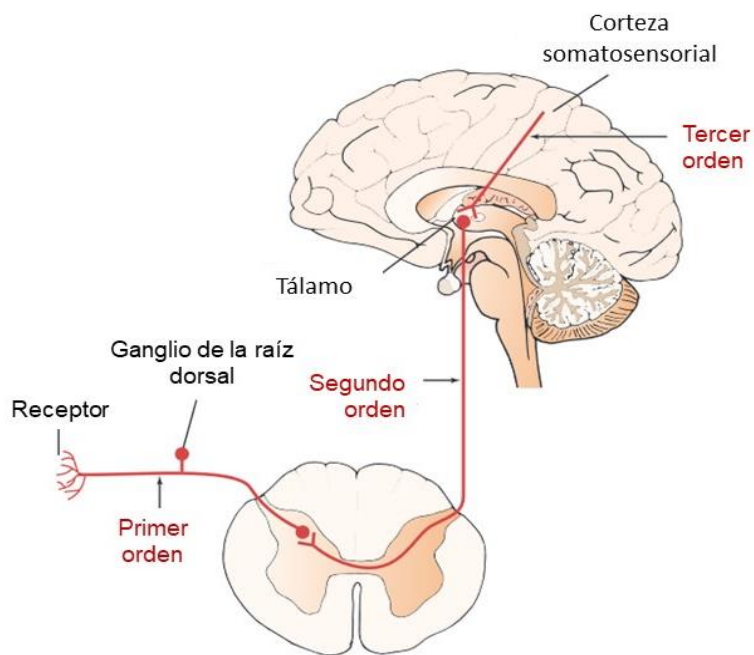


Figura 1. Principales vías del dolor (10).

Existen características diferenciales entre las fibras nociceptivas. Las A-delta son mielínicas, de conducción rápida y transmiten las señales de dolor agudo (punzante). Las fibras C, son amielínicas y de conducción lenta, responsables de transmitir el dolor secundario y/o crónico (descrito en ocasiones como quemazón). Estas últimas, a su vez, se dividen en mecano sensibles y mecanos insensibles, nombradas tras su tipo de respuesta a estímulos (9).

Los cuerpos de estas fibras se localizan en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal, y sus dendritas se prolongan hasta las láminas de Rexed del

asta posterior de la médula. Las fibras C terminan en la lámina II, las A-delta en la lámina I, y ambas en la lámina V (9,11). Los pares craneales sensitivos son la excepción, sus fibras nociceptivas y térmicas entran en el tronco del encéfalo, y sus prolongaciones centrales primarias entran en el tracto espinal del trigémino y terminan en el núcleo espinal del trigémino (12).

En el asta posterior de la médula hacen sinapsis las neuronas de primer orden con las de segundo orden (las nociceptivas específicas, de rango dinámico amplio y de bajo umbral) y las interneuronas. Estas últimas reciben los tractos descendentes excitatorios e inhibitorios de los centros superiores (Figura 2) (11).

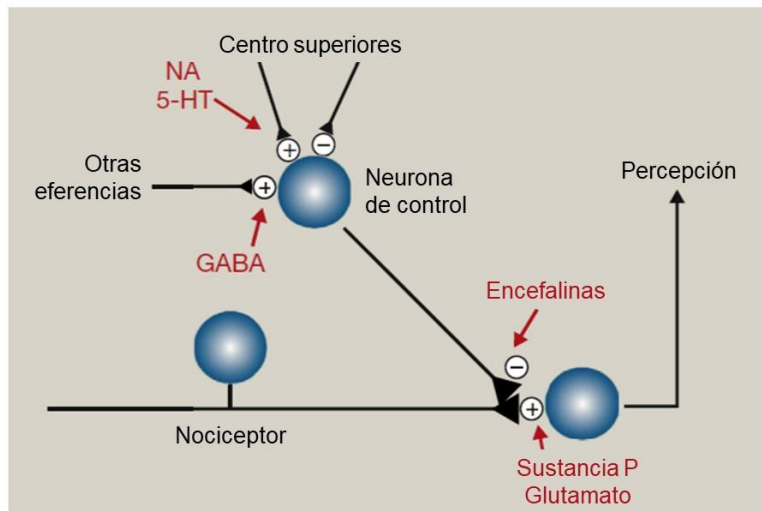


Figura 2. Interacciones excitatorias e inhibitorias a nivel de la médula (11).

Las neuronas nociceptivas específicas reciben exclusivamente las señales de A-delta y C, que cruzan inmediatamente y ascienden a través del tracto neo-espinotalámico, teniendo como destino la corteza somatosensorial para hacer sinapsis con las neuronas de tercer orden. Las neuronas de rango dinámico amplio reciben algunas señales periféricas (algunas señales dolorosas), pero también aferencias viscerales, provocando algunos tipos de dolor referido

(11). Estas neuronas de rango dinámico amplio, pueden proyectarse cefálicamente a través del tracto paleo espinotalámico, que transporta fibras cruzadas y no cruzadas para hacer sinapsis en el cerebro medio, continuando hacia al tálamo, la corteza somatosensorial secundaria, la corteza cingulada y la ínsula (Figura 3) (9,11).

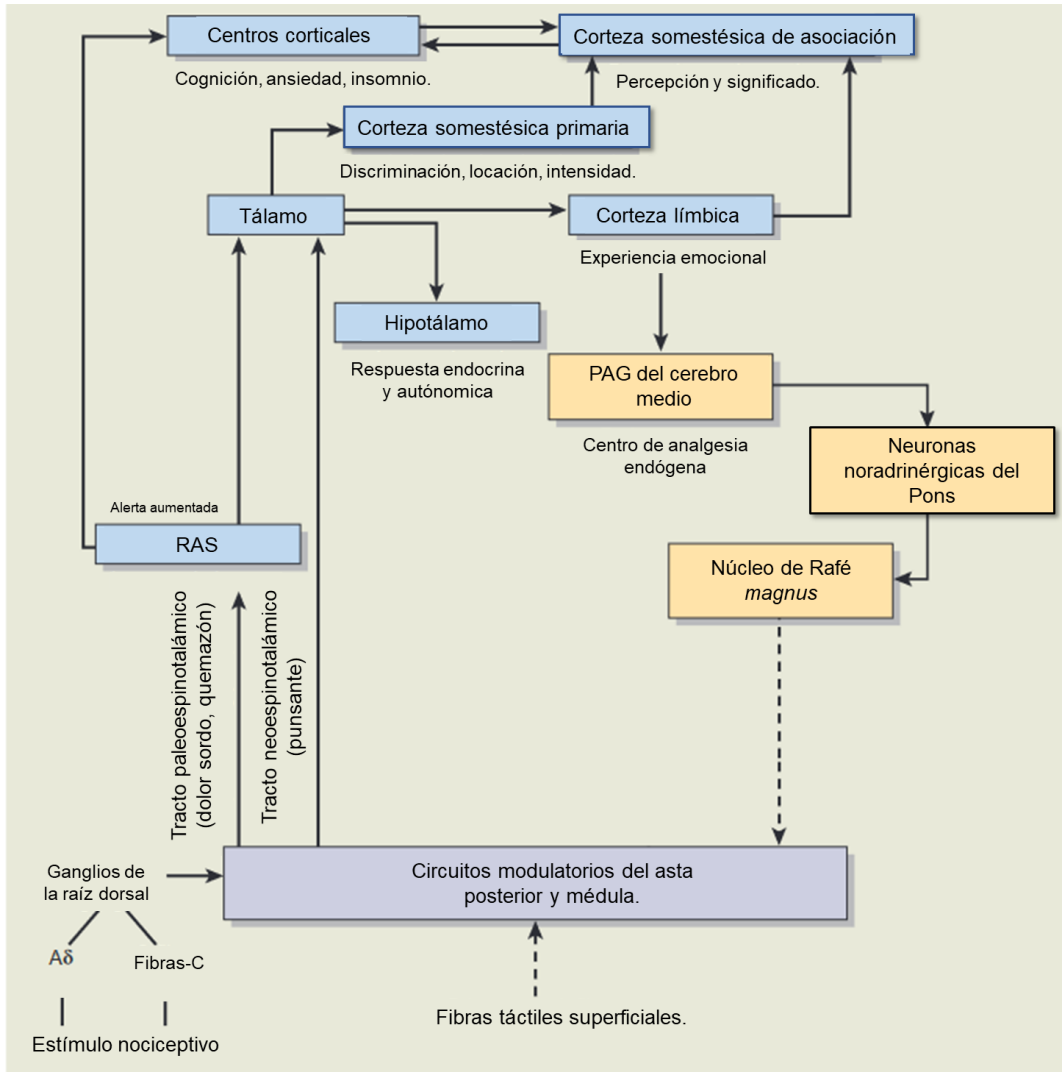


Figura 3. Principales vías del dolor. En el asta posterior de la médula se modulan las señales nociceptivas, en este circuito convergen: aferencias de las fibras táctiles superficiales, tractos descendentes que involucran el sistema límbico (corteza orbital frontal, amígdala e hipotálamo), el GPA centro de analgesia endógena en el cerebro medio, neuronas noradrenérgicas del puente y el NR. Las líneas punteadas indican inhibición o modulación de la transmisión del dolor (RAS: sistema de activación reticular) (10)

Cuando la señal nociceptiva llega a la corteza frontal del cerebro es interpretada cualitativamente (ubicación, duración, dolor punzante o sordo) y afectivamente en el sistema límbico (de aquí el carácter desagradable del dolor) (10). Sin embargo, ninguna zona específica de la corteza o sistema límbico fue identificada como exclusiva para el procesamiento del dolor (8).

Existen otros fenómenos además de los mencionados que pueden ser responsables del dolor crónico, algunos suceden a nivel de la médula y se explorarán más adelante. Otros provienen de los centros superiores del sistema nervioso central, un ejemplo de esto es el dolor talámico posterior a un accidente cerebro vascular (13). Así se demuestran hasta aquí las complejidades de algunos sistemas involucrados en el dolor.

Como contraparte de los sistemas nociceptivos, existen estructuras moderadoras del dolor ubicadas en el cerebro medio, estas son: el gris periacueductal (GPA) y el núcleo de Rafe (NR). El GPA recibe información de la corteza cerebral, del tálamo, hipotálamo y colaterales del tracto espinotalámico. Las señales inhibitorias del GPA excitan las neuronas de NR que envían señales al asta posterior de la médula del nivel correspondiente (10,11).

2.3. FISIOLOGÍA DEL DOLOR

La transmisión de señales del sistema nervioso es dependiente de iones (eléctricas) y neurotransmisores (químicas). Todas las neuronas tienen en su membrana canales, poros y bombas de iones, siendo los cationes Na, K, Ca y el anión Cl. Las bombas determinan el potencial de membrana en reposo por su intercambio con gradiente de cargas, liberando 3 iones Na por cada 2 de K que ingresa a la célula con gasto de ATP. El potencial generador se dispara cuando la membrana se despolariza superando un cierto umbral. La transmisión de señales químicas es dependiente de los neurotransmisores, clasificables en, mensajeros de molécula pequeña o neuropéptidos. Se

denominan agonistas a los capaces de activar un receptor, por el contrario, los antagonistas evitan que se produzcan cambios mediados por el receptor (12).

Los receptores pueden clasificarse en cuatro categorías: (i) aquellos con canales iónicos modulados por ligando, en el que la unión de un mensajero altera la posibilidad de apertura de un canal o poro. (ii) los de proteína transmembrana acoplada a la proteína G intracelular como transductor, estos utilizan segundos mensajeros a nivel intracelular (ej; Ca, Ip, ATP, diglicerol). (iii) los que consisten en unidades proteicas individuales y que tienen actividad enzimática intrínseca, y (iv) por último los denominados reguladores de la transcripción nuclear dependientes de ligandos que son intracelulares (10).

En la ocurrencia de una lesión tisular o inflamación, las terminales nociceptivas de la zona son bañadas por la denominada “sopa inflamatoria”, compuesta por factores de fibras nerviosas y de otros tejidos (ej: mastocitos, neutrófilos, plaquetas y fibroblastos). Las terminales alcanzadas por esta “sopa” son excitadas o sensibilizadas (14). En la Figura 4 se describen las sustancias que actúan en la sensibilización periférica y sus mecanismos.

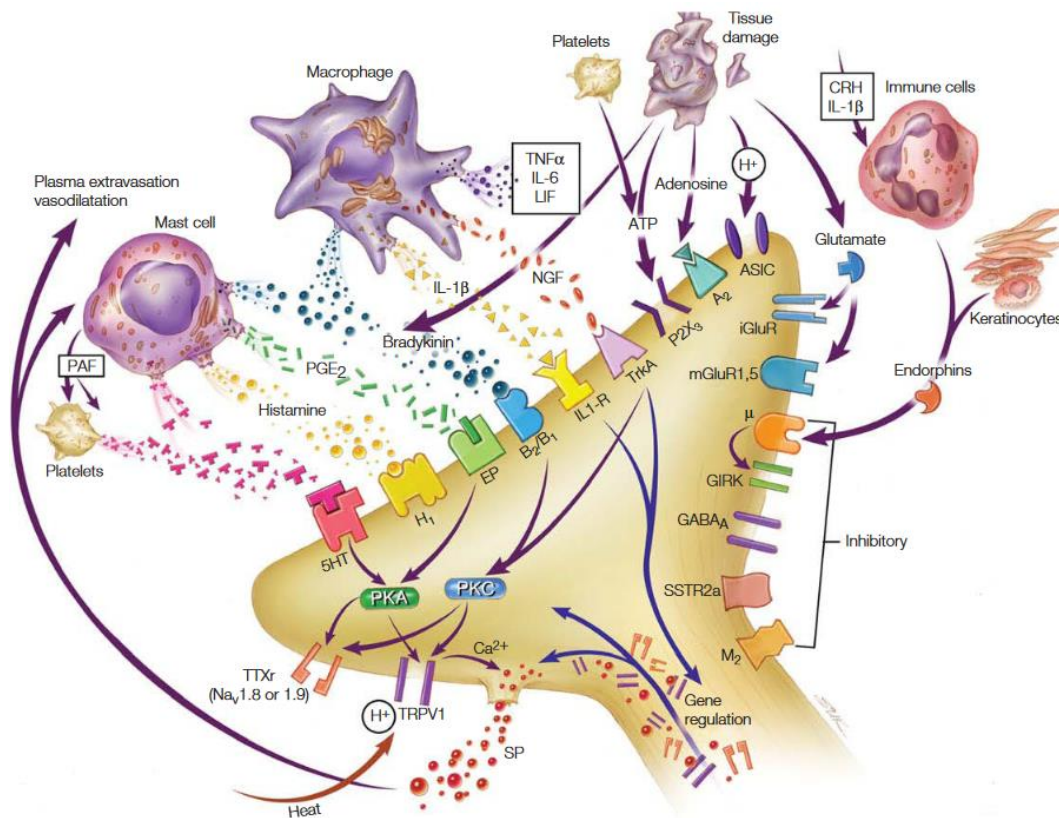


Figura 4. Mediadores periféricos potenciales de sensibilización periférica después de la inflamación. La inflamación desencadena la liberación de numerosos productos químicos de mastocitos, macrófagos, células inmunes y células lesionada que pueden actuar directa o indirectamente en la alteración de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas periférica. ASIC, canal iónico sensibilizado por ácido; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIRK, canal rectificador de potasio asociado internamente a proteína G; iGluR, receptor ionotrópico del glutamato; IL-1 β , interleucina-6; mGluR, receptor metabotrópico del glutamato; NGF, factor de crecimiento nervioso; PAF, factor activador de las plaquetas; PGE2 prostaglandina e2; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; SSTR2A, receptor 2Ade la somatostatina; TNF. α , factor de necrosis tumoral α ; TrkA, receptor de la tirosina cinasa A; TTXr, canal de sodio resistente a la tetrodotoxina; μ , receptor opioide mu; M2, receptor muscarínico; 5HT, serotonina; LIF, factor inhibidor de la leucemia. (diseño gráfico de Ian Suk, Jhon Hopkins University, adaptado de Woolf y Costigan 1999) (14).

En algunas condiciones de dolor crónico se detectó en la zona infiltrada presencia elevada de 5-HT, glutamato, piruvato y lactato. A esto se le suma que el pH disminuido (menor a 6), es suficiente para liberar Ca extracelular, uno de los mecanismos sugerido para la alodinia en la inflamación (8,13). Por

su parte el factor de crecimiento nervioso (por sus siglas en inglés NGF) parece estar implicado en la iniciación y mantenimiento del dolor crónico, posiblemente por promover un aumento de fibras C mecano sensibles (9). En contrapartida, la Ach (acetilcolina) al no ser liberada, tiene efecto modulador sobre la nocicepción a este nivel (14).

A nivel de la médula, la activación persistente de las vías de dolor modula los receptores de glutamato (NMDA) derivando en la potenciación a largo plazo, posibilitando el desarrollo de dolor crónico desregulado, es decir dolor espontáneo y alodinia (9,15). En la Figura 5 se diagrama este proceso. Existen otros fenómenos consecuencia de la activación persistente como la posibilidad del Ca y monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) de adherirse a varios genes desconocidos (asociados al dolor), produciendo un aumento de su transcripción. Por su parte, la regulación descendente a nivel de la médula está mediada por las encefalinas, ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina que provienen del NR estimulado por los centros superiores (11).

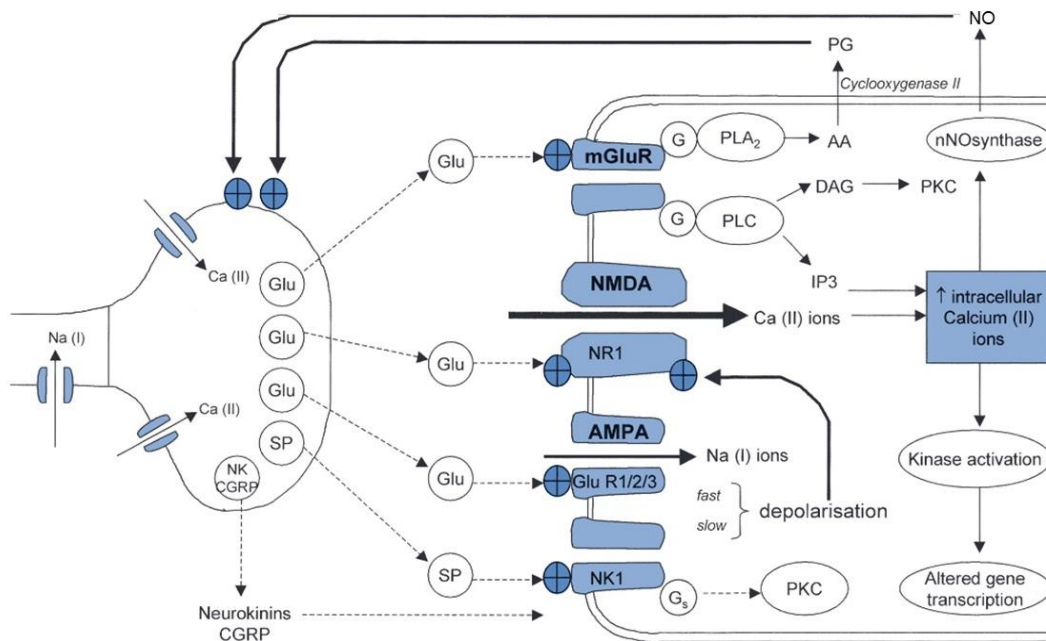


Figura 5: Ilustración de algunos factores de control excitatorio de las neuronas en el asta posterior de la médula, resultante de los impulsos aferentes de las fibras nociceptivas. Este esquema muestra múltiples canales de transmisión, que llevan a disparar el potencial de

acción de la terminal de fibras sensoriales por entrada de Ca vía canal N- y posible P/Q-tipo. El glutamato y péptidos liberados actúan sobre la neurona más próxima, el glutamato a través de los receptores AMPA para producir una despolarización rápida, siendo mitigada por el Mg bloqueando el receptor NMDA. La activación del receptor NMDA lleva a una despolarización más duradera, y a su vez a la activación del mGLUR5 (receptor metabotrópico y receptor peptídico) aumentando la excitabilidad de la interneurona. Los eventos posreceptor llevan a la activación de la proteína cinasa, movilización intracelular de Ca, inducción de genes tempranos inmediatos. La producción del óxido nítrico (NO) y de prostaglandinas (PG) retroalimenta la terminal aferente para producir liberación adicional de transmisores. Ilustración de Abrahams y Munglani (2000) (8).

En tanto la hipersensibilidad a nivel encefálico puede ser inducida por los receptores NMDA del estriatum, este fenómeno ocurre a través de la supresión de la inhibición por GABA (9). A su vez, los pasajes independientes de NMDA de la amígdala, aumentan la conectividad de las neuronas asociadas al dolor, fenómeno que es proporcional a la alodinia, las eferencias de la amígdala al locus coeruleus (LC) son dependientes del glutamato (9).

2.4. DOLOR COMO SINTOMA

Como fue expuesto, el dolor crónico puede ser una enfermedad independiente, pero también un síntoma. Algunas enfermedades y síndromes crónicos que, en su forma clínica, presentan dolor son: la artritis reumatoide, la osteoartritis, neuropatías (diabética, herpética, etc) y la fibromialgia (16–19). La etiología de estas enfermedades varía, en caso de la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, que afecta varias articulaciones, pudiendo también afectar otros órganos (17). Distinto es el caso de la fibromialgia, síndrome de etiopatogenia desconocida, y diagnóstico meramente clínico, cuyo criterio actual consiste en identificar seis o más sitios de dolor musculoesquelético, desordenes del sueño de moderados a severos o fatiga y la presencia de estos síntomas por al menos tres meses (19). Por otra parte, la osteoartritis es un trastorno progresivo del cartílago articular, su diagnóstico difiere, pudiendo ser clínico o por imagen (rayos x o resonancia).

La radiografía es considerada el estándar de referencia, donde se evidencian osteofitos y, en casos avanzados, reducción del espacio articular, esclerosis, quistes y deformidad. La semiología para el diagnóstico clínico de la osteoartritis es: dolor, pérdida de función y rigidez. La variedad de circunstancias en las que se manifiesta el dolor, complejizan el problema y dificultan su resolución (16).

2.5. CUANTIFICACIÓN DEL DOLOR

Existen varias escalas para cuantificar el dolor, siendo las de auto reporte (análogas numéricas), las más utilizadas. Estas, son escalas decimales cuyo rango va del 0 al 10, o del 0 al 100, representando el 0 la ausencia del dolor, y el máximo número de la escala, representando el peor dolor experimentado por el paciente, si bien estas correspondencias no están estandarizadas (20). Estas escalas se conocen como: escala de valoración verbal, escala visual analógica (línea de 10 cm) y escala de valoración numérica.

Otras escalas de auto reporte puntúan, además de la intensidad del dolor, datos cualitativos del mismo (ej: sensaciones como: quemazón, miedo, etc.) como es el caso del cuestionario de dolor de McGill (21) y características de la evocación de este (alodinia, hiperalgesia, etc.), como el "Neuropathic Pain Symptom Inventory" (NPSI) (22). El nivel de restricción en las actividades de la vida diaria a causa del dolor y enfermedad asociada, también son medidas por cuestionarios de auto reporte y de aplicación clínica como: "Arhus low back pain rating scale" (ARS) (23), Disease Activity Score (DAS-28) para artritis reumatoide(24), el índice de osteoartritis (WOMAC) (25), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) (26), Disability of the Arm y Shoulder and Hand (DASH) y su versión abreviada Quick DASH (27), entre otras.

Todas las escalas mencionadas consideran la dimensión subjetiva del dolor, pero, por ser de auto reporte, requieren de cierto nivel educativo y habilidades de comunicación, excluyendo ciertas poblaciones (afásicos, difásicos,

personas con otras disrupciones de la comunicación, etc.), sumado en el caso de algunas de ellas, la subjetividad del evaluador. En el sentido de objetivar la valoración del dolor, se está investigando el uso de electroencefalograma (EEG) (28). Sin embargo, este método se encuentra en etapa experimental.

3. EL MAGNESIO

El Mg es un elemento alcalino (Nro. Atómico 12 y 24,305 dáltones de masa), es un nutriente esencial y el cuarto ion más abundante en el cuerpo humano. Tiene un rol fundamental en funciones celulares como: almacenamiento, metabolismo y utilización de energía (ATP). Funciona como cofactor en varios procesos biológicos, incluyendo: reacciones enzimáticas (se estima que unas 800, como cofactor o activador), síntesis de proteína, transmisión neuromuscular y estabilidad del ácido nucleico (15,29–31).

3.1. ESTATUS DEL MAGNESIO

El cuerpo humano contiene 1 Mol de Mg distribuido en los compartimientos sérico, glóbulos rojos, tejidos blandos, músculos y huesos, detallado en la Tabla 2. Al igual que en la mayoría de los sistemas biológicos, el Mg en humanos se encuentra en los estados: ionizado (libre), unido a aniones y unido a proteínas(32). El estado del Mg determina su posibilidad de movilidad y equilibrio entre compartimientos, y su disponibilidad para la actividad biológica (posible si está ionizado). Por esto, luego de los cambios en su concentración, el equilibrio entre compartimientos puede alcanzarse lentamente o no hacerlo. Se debería considerar lo antepuesto al valorar su estatus en la paraclínica (29).

TABLA 2. Distribución de magnesio en humanos adultos (29).

Tejido	Peso corporal (kg de peso mojado)	Concentración (mmol/kg de peso mojado)	Contenido (mmol)	% Total de magnesio corporal
Sérico	3.0	0.85	2.6	0.3
Eritrocitos	2.0	2.5	5.0	0.5
Tejido Blando	22.7	8.5	193.0	19.3
Musculo	30.0	9.0	270.0	27.0
Hueso	12.3	43.2	530.1	52.9
Total	70.0		1000.7	100

Existen varias pruebas para medir el estatus de Mg, las pruebas de una sola muestra disponibles son: sérico, eritrocítico, sublingual, de orina y de heces. El nivel considerado normal para el Mg sérico es de 0.7 a 1 mmol/L (0.8% del Mg corporal), para el eritrocítico un 0.5% del Mg corporal (30,33,34). Las muestras sublinguales que miden el Mg mediante rayos X, hasta el momento no han sido validadas para poder sustituir a las mencionadas, si bien podrían determinar el Mg celular (34).

Las pruebas de orina y heces de una sola muestra no tienen relación con la ingesta o el estatus de Mg, a diferencia de los que analizan muestras de 24 horas (24h) para orina o de al menos 5 días para heces. La prueba de retención consiste en colectar la orina de 24h, posterior a la administración de Mg (sulfato o cloruro) por vía intravenosa. Luego de vaciar la vejiga urinaria, se administran 30 mmol de sulfato de Mg en 1000 ml de solución salina isotónica administrada como infusión continua durante 8 h. La orina de 24h es analizada y los resultados son expresados en porcentaje de Mg administrado con relación al excretado (30,35).

Ya sea por su validez o impracticidad, las pruebas para valorar el estatus de Mg en pacientes no hospitalizados y/o con expresiones subclínicas de

hipomagnesemia son insatisfactorias. No obstante, niveles séricos bajos de Mg con albumina normal en ayunas, son altamente sensibles, pero no menos específicos. La prueba de retención de Mg en individuos con función renal normal es considerado “gold standard” (30,33).

3.2. LA DIETA Y EL MAGNESIO

Por lo mencionado es evidente la importancia del Mg para la salud humana. Sin embargo, un 60% de los adultos en Estados Unidos no alcanzan la ingesta diaria recomendada (IDR) y un 45% de ellos tiene deficiencia de este nutriente (36). La ingesta deficitaria de Mg probablemente está relacionada con el aumento del consumo de alimentos procesados bajos en micronutrientes, la calidad y origen del agua y las prácticas agrícolas intensivas. Esas prácticas (ej: uso de fertilizantes fosfatados, monocultivos, etc.), afectan el contenido del mineral en el suelo y su absorción por los vegetales (Figura 6) (34). Para mantener el balance de Mg en humanos bajo condiciones fisiológicas típicas, es necesario una ingesta diaria (ID) de 3.6 mg/kg, que equivale a una IDR entre 320 a 420 mg/día (34). Una dieta sana promedio provee unos 250 mg de Mg (120 mg cada 1000 calorías), que sumado al agua puede cubrir los requerimientos diarios (33).

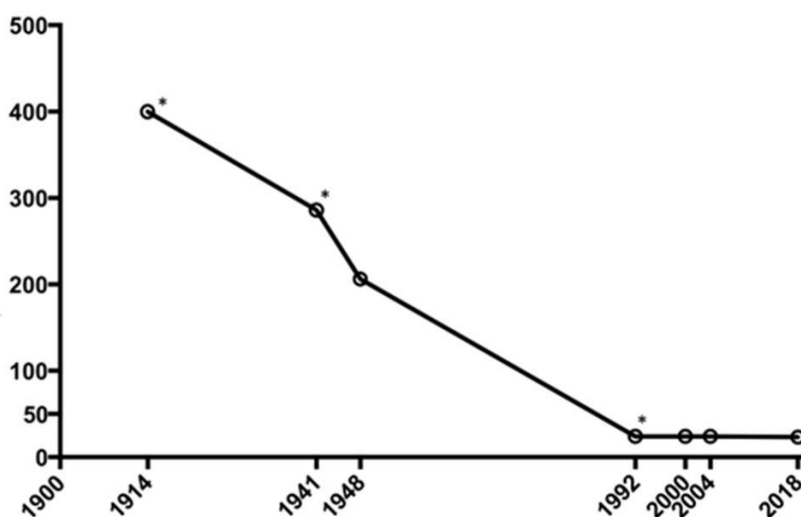


Figura 6. El contenido de calcio, magnesio y hierro promedio en: repollo, lechuga, tomates y espinacas ha caído un 80-90% entre 1914 y 2018, datos de EEUU y RU. Los números con asterisco no pudieron ser identificados independientemente. Los resultados se expresan en la ordenada contenido de Mg en mg/100g, en la abscisa años (34).

Algunos alimentos comunes pueden ser ranqueados en orden decreciente de concentración de Mg: nueces (162 mEq/kg), cereales (66 mEq/kg), frutos del mar (29 mEq/kg), carnes (22 mEq/kg), legumbres (20 mEq/kg), vegetales (14 mEq/kg), lácteos (13 mEq/kg), frutas (6 mEq/kg), azúcares refinados (5 mEq/kg), y grasas (0,5 mEq/kg) (37). Los cereales, nueces, legumbres y el chocolate son relativamente ricos en magnesio (hay que considerar la variedad, su contenido de ceniza y micronutrientes, en su interacción, así como su biodisponibilidad); los vegetales, frutas, carnes y pescado tienen un nivel medio de contenido (sin contenido de cenizas y con buena biodisponibilidad en el caso de las carnes) y la leche y sus derivados son bajos en Mg (hay que considerar su contenido en calcio, que tiene interacción con el Mg durante la digestión, afectando negativamente su absorción) (38,39). En cuanto a los derivados del arroz, el trigo y el maíz (alimentos de consumo frecuente), los procesos para convertirlos en harinas reducen su contenido de Mg en un 80 a 90% (29); en el caso de los azúcares y grasas, que son la principal fuente de consumo de calorías, son prácticamente nulos en Mg (40). Además de los alimentos mencionados, el agua es una fuente de Mg de la que se puede obtener (dependiendo del tipo) del 8 al 50% de la IDR, tomando como referencia de consumo 2 L diarios (41).

En cuanto a los suplementos de Mg se distinguen dos grupos, quelado u orgánico y no quelado o inorgánicos (también conocidas como sales de Epsom). Las diferencias en su consumo oral radican en su bioaccesibilidad, biodisponibilidad y efectos adversos (laxativo) (42,43). El mineral orgánico tiene mayor bioaccesibilidad, biodisponibilidad y menores efectos adversos que su contraparte inorgánica. Esto se explica por la unión del Mg (en su

variedad orgánica) mediante enlaces covalentes a cadenas de aminoácidos, péptidos, polisacáridos o ácido atilendiamiotetraacético, unión que supera el ácido clorhídrico evitando interacciones con otros nutrientes durante su digestión, para ser absorbido luego en el intestino junto con el elemento quelante, para su posterior intercambio en el tejido diana (42). A consecuencia de etapas previas de la digestión el MgO (inorgánico) llega al intestino grueso en forma de MgCO₃, provocando un aumento de la presión osmótica en el lumen intestinal, por ende, contenido de agua de las heces, desencadenando los peristaltismos musculares con efecto laxativo (43).

3.3. DISFUNCIONES EN EL EQUILIBRIO DE MAGNESIO

La absorción del Mg se da a lo largo de todo el intestino, principalmente en la porción distal del yeyuno y en el ilion. Durante la digestión normal se absorbe entre un 30% y un 50% del Mg del lumen, fenómeno inversamente proporcional al Mg ingerido. Los principales reguladores del metabolismo del Mg son los riñones que, de estar sanos, son capaces conservar la mayor parte del Mg, excretando únicamente 1mEq por día (44). Por esto es evidente que algunas de las causas de hipomagnesemia sean la malabsorción o excreción excesiva, aunque se encontró también hipomagnesemia asociado con desordenes metabólicos y endocrinos.

Se detallan a continuación algunas causas de hipomagnesemia (44):

- a) Enfermedades renales: pielonefritis crónica, nefritis intersticial, y glomerular, fase diurética de necrosis tubular aguda, nefropatía postobstructiva, acidosis tubular renal, fase postrasplante renal, hipomagnesemia primaria.
- b) Excreción renal aumentada: consumo problemático alcohol, terapia parenteral crónica, diuresis osmótica, manitol.
- c) Fármacos: diuréticos, aminoglucósidos, cisplatina, ciclosporina anfotericina, pentamidina, glucósidos cardíacos (posible).
- d) Trastornos gastrointestinales: succión nasogástrica prolongada, síndromes malabsortivos resecciones extensas del intestino, diarrea,

fistula biliar e intestinal, desnutrición, pancreatitis, hemorragia aguda, hipomagnesemia primaria (neonatal).

- e) Desordenes metabólicos y endocrinos: acidosis metabólica (cetoacidosis, alcoholismo, inanición, Diabetes Mellitus, déficit de fosfato, hiperparatiroidismo, Síndrome de Bartter, aldosteronismo primario y síndrome del hueso hambriento.

3.4. TOXICIDAD DEL MAGNESIO

En caso de función renal normal, los riñones son capaces de excretar tan rápidamente grandes cantidades del ion Mg absorbido o inyectado, que evitan alcanzar niveles peligrosos de este mineral. La hipermagnesemia ocurre comúnmente en pacientes con falla renal o luego de infusiones prolongadas o excesivas. Los efectos tóxicos de niveles séricos altos de Mg progresan en severidad a medida que aumenta la concentración, e incluyen: náuseas, vómitos, hipotensión, bradicardia, retención urinaria, cambios electrocardiográficos, hiporreflexia, depresión del sistema nervioso central, y a concentraciones más altas, riesgo de muerte por depresión respiratoria, coma e infarto asistólico (45,46).

3.5. EL MAGNESIO Y EL DOLOR

Se propusieron varios mecanismos para justificar el efecto analgésico del Mg por sus roles en el sistema nervioso y en la inflamación. Su rol como analgésico por su acción en el sistema nervioso es principalmente como factor de transmisión de señales (Figura 7) (31), descrito más adelante. Los efectos antiinflamatorios del Mg se evidenciaron inicialmente en posoperatorios de animales de experimentación, mediante la reducción de los niveles plasmáticos de IL-6 y TNF- α (45).

En tanto, en las neuronas, el Mg actúa como inhibidor no competitivo de las compuertas de inositol trifosfato de los canales de Ca, es también inhibidor antagonista del Ca afectando su ingreso y distribución. Por ser un componente

de varios adenosín 5-trifosfato (ATP), regula el funcionamiento de las bombas de iones. Por otra parte, afecta también las corrientes del Na y K, influenciando como ion al potencial de membrana. A nivel del sistema nerviosos central, el Mg actúa como antagonista del glutamato bloqueando los receptores NMDA. Por otra parte, es inhibidor de la liberación de catecolaminas (15,31).

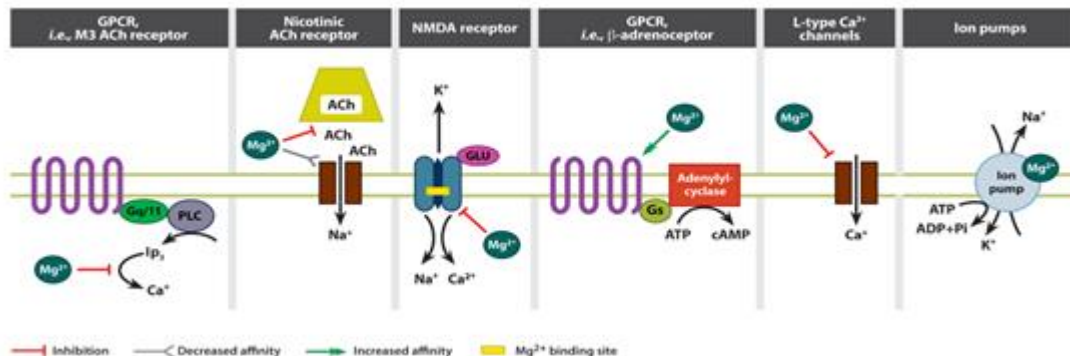


Figura 7. Sitio y mecanismo de acción del magnesio. Modulando canales y bombas de iones, así como receptores y señales. Ach = acetilcolina; ADP = adenosín difosfato; ATP = adenosina trifosfato; cAMP = adenosina monofosfato cíclico; Glu = glutamato; GPCR = receptor de G-proteína-pareada; IP₃ = inositol trifosfato; NMDA = N-metil-D-aspartato; Pi = fosfato inorgánico; PLC = fosfolipasa C (31).

Existe además evidencia empírica del uso y efectividad del Mg como coadyuvante de analgesia y anestesia, algunas de las cuales se describen a continuación. Dosis de 1.03 a 23.5 g de Mg en infusión perioperatoria fueron utilizadas como coadyuvante de la analgesia y anestesia, demostrando reducir el dolor posoperatorio, a las 4 y 24 horas. La administración del Mg prolongó la duración de la anestesia raquídea y redujo el puntaje del dolor en las primeras cuatro horas posthisterectomía. En posoperatorios de reparación de hernia umbilical y artroscopia de cadera, prolongó el tiempo a la analgesia de rescate, redujo significativamente el dolor de la artroplastia primaria y secundaria; en esta última disminuyó la hiperalgesia frecuente en este tipo de operaciones (45).

Hay un interés creciente en el empleo del Mg como analgésico, tanto de alternativa, como coadyuvante de los opioides.

La duración, intensidad y efecto del dolor se ve influenciado por factores físicos, psicológicos, sociales y por la dieta (1,47). Sin embargo, ni la dieta en general, ni el Mg en particular, forman parte de la prescripción habitual para el alivio del dolor; pero sí los opioides y otros analgésicos, cuya prescripción y uso están en aumento (48). El problema de esta terapéutica son sus efectos adversos por su uso prolongado, siendo estos: posible adicción, desarrollo de tolerancia, resistencia a su analgesia, constipación crónica, mareos, trastornos de la conciencia, deficiencia cognitiva e hiperalgesia (48,49).

Por último y de acuerdo con Workinger et al (34), la relación entre algunas manifestaciones clínicas y el déficit en el estatus de Mg, pueden ser infravaloradas por los estándares diagnósticos actuales. Las variables que dificultan la determinación de este mineral son: la ingesta de Mg de diferentes fuentes (dietética y por suplementación), forma del mineral (orgánico o sal), su concentración luminal, el pH gastrointestinal, el peso y sexo de los pacientes, y tipo de pruebas que valoran su estatus. Si bien el dolor crónico es multifactorial, por lo hasta aquí expuesto, el Mg, merece ser estudiado como una de sus variables.

4. ANTECEDENTES

Banerjee y Jones en “Magnesium as an alternative or adjunct to opioids for migraine and chronic pain: a review of the clinical effectiveness and guidelines” (49) analizan el uso de Mg como analgésico y/o coadyuvante suministrado por las vías intravenoso, epidural y oral, a diferencia del presente trabajo, que se limita al consumo oral (mediante alimentos o suplementación). Banerjee y Jones (49) concluyen que no hay evidencia suficiente para la recomendación de este mineral como tratamiento único o coadyuvante de los opioides en el

tratamiento del dolor (principalmente migraña) (49). Un estudio clínico dentro de esta revisión encuentra efectivo el uso de Mg vía oral para la disminución del dolor crónico de espalda baja, en conjunto con rehabilitación física.

En la revisión “Magnesium in Pain Research: State of the Art” (15), encuentran que el Mg tiene efectos analgésicos por su aplicación como coadyuvante o única terapéutica para el tratamiento del dolor agudo nociceptivo, neuropático e inflamatorio, administrado por las rutas: intravenoso, epidural y oral. No se encuentran efectos cuando es administrado localmente o periférico a la zona de dolor, basado en estudios sobre animales. En humanos parece efectivo como analgésico para el tratamiento del dolor posoperatorio, y neuropático (crónico) (15).

Por otra parte, se encontró un protocolo registrado en “National Institute for Health Research” con el título “Magnesium for the management of chronic non-cancer pain in adults: a systematic review” (50), que tiene como principal diferencia con el presente trabajo, el uso del Mg para el tratamiento del dolor crónico por cualquier ruta de administración (incluyendo intravenoso). El presente trabajo se enfoca en el rol del Mg oral (dietario o suplementado) y/o su déficit en el dolor crónico.

5. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar el rol del Magnesio en el dolor crónico en adultos.

5.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Determinar si la ingesta de Magnesio produce mejoría en el dolor referido por los pacientes.
- 2) Identificar el estatus de Magnesio en pacientes con dolor crónico.

- 3) Definir si los hábitos de consumo pobres en Magnesio contribuyen al dolor crónico.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Se condujo una revisión sistemática siguiendo el protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) (51) y la metodología sugerida por la *Academy of Nutrition and Dietetics* (52), para el análisis de la evidencia. La búsqueda se realizó en las bases de datos Scielo y MEDLINE. La pregunta de investigación se desarrolló en el formato PICO (población, intervención, intervención comparada y resultados), información disponible en la Tabla 3. El protocolo de esta revisión fue registrado en PROSPERO bajo el nombre "Magnesium intake and its relationship with chronic non- cancer pain in adults: a systematic review.", desde la fecha 5 de agosto de 2020. Nro de registro: CRD42020197189, link: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

Tabla 3: PICO, Population, Intervention, Comparator and Results.

Población	Adultos mayores de 18 años con dolor crónico.
Intervención	Mg dietario, suplementado y estatus de Mg.
Comparador	Déficit de Mg (soda, antiácidos, diuréticos), Ingesta insuficiente de Mg, Dieta rica en Mg y estatus deficitario de Mg.
Resultados	Cambios en los parámetros de dolor.

6.1. ESTRATEGIA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se identificó la literatura en inglés, español y portugués, publicada desde el año 2000 a la fecha de finalizada la búsqueda en febrero del año 2023. El motivo de limitar la búsqueda a los últimos 20 años se fundamenta en que, a partir del año 2000, se realizan los mayores avances con el descubrimiento de una plétora de posibilidades para el Mg como factor homeostático y Mg²⁺ vinculado al transporte celular (53).

Existe escasa evidencia científica de la prevalencia de dolor crónico en niños y adolescentes, por este motivo fueron excluidos de la búsqueda. Por otra parte, la complejidad en la valoración de esta dolencia en adultos (+18 años) y sus múltiples manifestaciones, hacen inapropiado discriminar a esta población por franjas de edad (1,54). Por lo antepuesto se limitó la búsqueda a estudios en adultos.

Se excluyeron los artículos de pacientes con cáncer, porque la causa de dolor puede estar relacionada con la enfermedad o tratamiento, e influenciados por otros factores asociados como depresión y ansiedad propios del curso de esta enfermedad (55).

Se incorporaron en la búsqueda, las palabras clave con los factores de mayor riesgo para el déficit de Mg por consumo, propuestos por Workinger et al(34); estos son: los dietarios (consumo de gaseosa y comida procesada) y los medicamentos (diuréticos y antiácidos).

Las palabras clave junto con sus respectivos comandos para su combinación, se introdujeron en las bases de datos mencionadas. Las palabras utilizadas fueron, dolor crónico (chronic pain), magnesio dietario (dietary magnesium), ingesta de magnesio (magnesium intake), deficiencia de magnesio (magnesium deficient), gaseosa (soda), comida procesada (processed food) diuréticos (diuretics), antiácidos (antiacids) y dolor crónico (chronic pain), no cancer, se ingresaron para su búsqueda de la siguiente manera: “((((((((magnesium intake) OR (magnesium deficient)) OR (dietary magnesium)) OR (soda)) or (diuretics)) OR (processed food)) OR (antiacids)) AND (chronic pain)) NOT (cancer)”. Los artículos recabados se ingresaron en el administrador de bibliografía Mendeley, con el que se eliminaron los duplicados y se realizó el proceso de revisión de los artículos.

6.2. ADMINISTRACION DE RESULTADOS

Las restricciones por año de publicación, franja etaria de la población objetivo, la inclusión de estudios observacionales analíticos y ensayos clínicos, y la exclusión de otro tipo de artículos, se hizo con los filtros de los motores de búsqueda. En esta búsqueda se identificaron 137 artículos y se ingresaron al administrador de bibliografía Mendeley, en el cual se eliminaron duplicados. Dos revisores independientes evaluaron los 134 artículos resultantes, excluyéndose 117. Luego, los revisores analizaron los 17 artículos por resumen, resultado en 12 artículos relevantes para la pregunta de investigación. En caso de que los dos investigadores tuvieran opiniones diferentes acerca de la pertinencia de incluir o no un artículo, las discrepancias fueron analizadas y discutidas hasta que se consiguió un consenso. Por último, se incluyeron en la revisión por texto completo 6 trabajos que utilizaron el Mg como variable independiente y el dolor crónico como variable dependiente.

7. RESULTADOS

En el Flujograma (Figura 8) se muestra el proceso de selección de artículos como descrito en la sección anterior. En la siguiente página se encuentra la Tabla 4 que resume los artículos incluidos ordenados por año de publicación de manera ascendente.

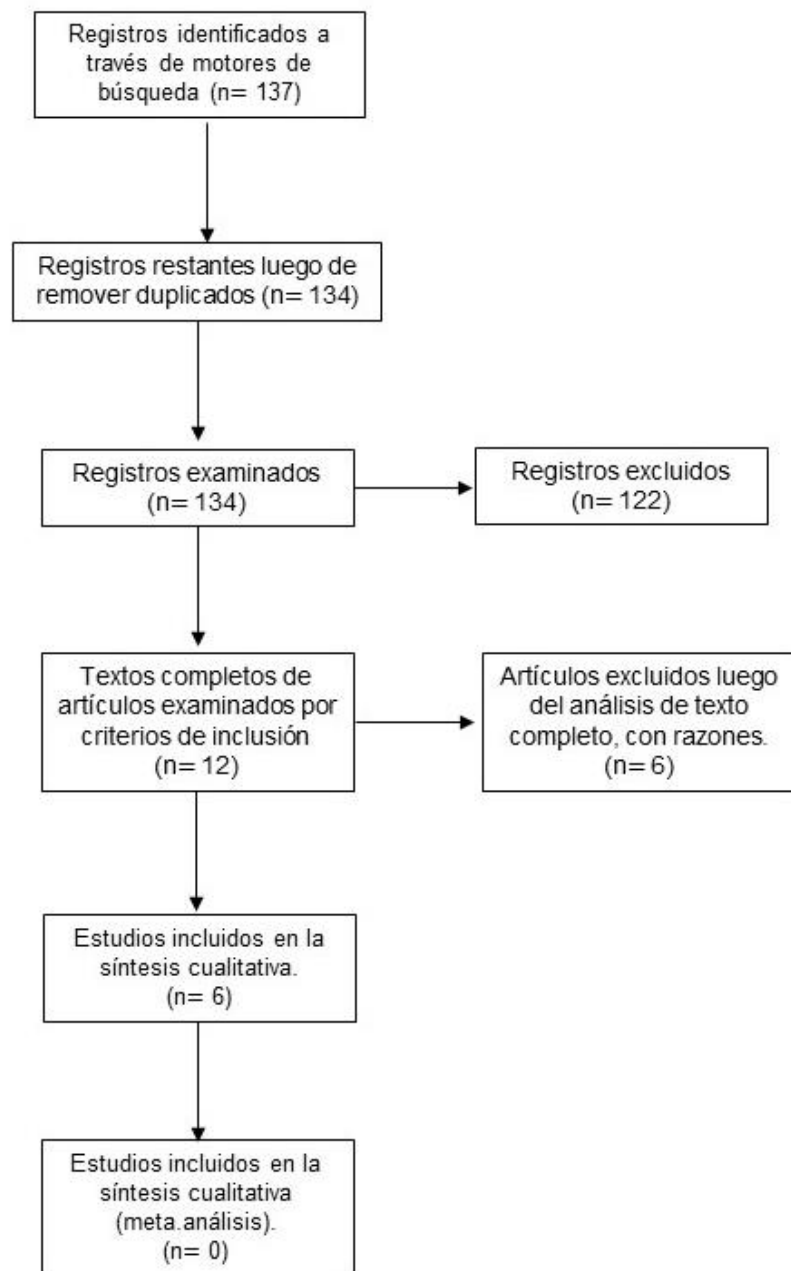


Figura 8: Flujograma del proceso de selección de los artículos según PRISMA (2009)

Tabla 4: Resumen de artículos seleccionados en este trabajo.

Autor, año y país.	Tipo de estudio.	Población Edad / muestra.	Medición.	Tratamiento y comparador.	Efecto	Resultados
Vormann et al. (2001), Alemania (56).	Ensayo Clínico.	Lumbalgia 47 años/n=82.	ARS.	30g de multimineral.	Reducción de los valores del ARS.	Reducción en los valores del ARS luego del tratamiento en el 93 % de los tratados.
Pickering et al. (2011), Francia (57).	ECA doble ciego.	Dolor neuropático 53 años/n=45.	NPSI y EN.	23 placebo y 22 Mg.	Sin diferencias entre grupos para los valores de dolor (NPSI, EN, SF 36).	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en NPSI y EN.
Hejazi et al. (2011), Irán (58).	Transversal.	Artritis reumatoidea, 45 años/ n=90.	EVA/DAS-28.	Valoración de ingesta con recordatorio de 3 días de 24 h y FFQ.	Ingesta de Mg 155 mg/día, EVA 33.98 ± 3.17.	Los pacientes con AR y una media de EVA de 33.98 reportaron niveles más bajos de Mg consumido en comparación con DRI.
Bagis et al. (2012), Turquía (59).	ECA monocentrico	Fibromialgia 40 años/n=40.	EVA/SF-MPQ.	n=20 citrato de Mg n=20: Amitriptilina n=20: citrato de Mg +Amitriptilina, 56 días.	Hay correlación entre el Mg sérico y los valores de EVA.	No hay diferencia significativa en el brazo de tratamiento de solo Mg, luego de 56 días.
Van Velden et al. (2015) Sud África(60).	ECA cruzado	Osteoartritis 65 años/n=100.	EVA.	n=50 Verum MF 2 veces al día. n=50 placebo.14 días.	Reducción del dolor medido por EVA, luego de 28 días.	Reducción significativa de los síntomas de OA incluido dolor medido con EVA.
Shmagel et al. (2018) USA (61).	Cohorte prospectiva.	Osteoartritis 57 años/n=2548.	WOMAC/KOOS.	La ingesta de Mg calculada mediante FFQ.	A menor consumo de Mg se le asocio mayor dolor.	Los quintil más bajos de ingesta de Mg presentaron peores valores de WOMAC y KOOS que aquellos en los quintiles más altos.

Siglas: IDR=Ingesta Diaria Recomendada, OA=Osteo Artritis, FM=Fibromyalgia, WOMAC=McMaster Universities Osteoarthritis Index, KOOS= Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, EVA=Escala Visual Analógica, AR=Artritis Reumatoide, FFQ=Food Frequency Questionary, NPSI=Neuropathic Pain Symptom Inventory, EN=Escala Numérica, ECA=Ensayo clínico Aleatorio.

Luego del cribado se incluyeron seis artículos a esta revisión, cuatro ensayos clínicos (56,57,59,60), una cohorte prospectiva (62) y un estudio transversal (58). Uno de los estudios data del año 2001 (56), mientras que los restantes fueron publicados entre el 2011 y el 2018 (57–60,62).

Todos los artículos difieren en su procedencia, siendo estas: Francia (57), Turquía (59), Sud África (60), Alemania (56), Estados Unidos (62) e Irán (58). También difieren en las poblaciones estudiadas: pacientes con OA (60,62), pacientes con fibromialgia (59), pacientes con AR (58), pacientes con dolor neuropático (57), y pacientes con lumbalgia (56).

En cuanto al tamaño de las muestras se distinguen: rango de 45 a 100 sujetos para los ensayos clínicos (56,57,59,60), 90 sujetos para el estudio transversal (58) y 2548 sujetos para la cohorte (62). En franjas etarias, la media para los sujetos de todos los artículos va de 40 a 65 años, siendo la media de edad para los pacientes con OA, mayor a los demás (60,62).

Para cuantificar los efectos del Mg sobre el dolor, tres de los ensayos clínicos y el estudio transversal usaron escalas numérico-analógicas de algún tipo (57–60). Las excepciones fueron Vorman et al (56), que midió el efecto con ARS (que además de dolor mide discapacidad) y Shmajel et al (61) que uso KOOS y WOMAC. El resto de los estudios sumaron otras escalas a la mencionada y se las describen a continuación: (i) Bagis et al(59) valoró dolor en puntos sensibles para varias zonas corporales, el cuestionario de Mc Gill y umbral de dolor con dolorímetro, (ii) Velden et al. midió puntos sensibles, pero a diferencia de Bagis et al, solo en la articulación más dolorosa (59,60), (iii) Pickering et al (57), utilizó el inventario numérico para dolor neuropático y (iv) Hejazi et al (58) el DAS-28. Las escalas numérico-analógicas entre los artículos o bien no están estandarizadas o no coinciden en la metodología de su aplicación.

La metodología utilizada en cada uno de los ensayos clínicos incluidos en este trabajo difiere y se clasifica de la siguiente manera: (i) placebo-control, doble ciego y unicéntrico (60), (ii) aleatorizado con tres brazos de tratamiento (59), (iii) cuasi experimental (56) y (iv) aleatorio, placebo/control, doble ciego (57).

Otra diferencia entre los ensayos clínicos fue el uso de distintos fármacos junto con el Mg para el brazo experimental, los detalles de las dosis de Mg y el biomarcador utilizado se describe en la Tabla 5. Los demás detalles se enumeran a continuación:

- a) Velden et al (60) combinó 244 mg de hidrogenión magnesio fosfato y 315 mg de magnesio citrato con 145 mg de citrato de calcio, 783 mg de bicarbonato de potasio, 870 mg de potasio citrato, 973 mg dicalcificosfato 2-hidrato, calcio orgánico plantar, extracto y manitol de acerola, que entregan 250 mg de calcio elemental (60).
- b) Vorman et al (56) empleó: 43 mEq de sales alcalinas cuyo contenido se describe a continuación en mg/día: Mg 20.4, Ca 405, K 219, Na 375, todos en forma de citrato, sumado a trazas de: Fe, Sr, Mn, Cu, V, Co, Ni, Rb, Cr, Ti, Te, Bi, Sn, W, Mo como lactato.
- c) Bagis et al, y Pickering et al, utilizaron solo Mg en el brazo experimental (57,59).

Tabla 5: Dosis de Mg, tiempo de tratamiento y medición del mineral utilizado en los sujetos de cada investigación.

Artículo	Contenido de Mg en el tratamiento	Tiempo en días	Muestras para marcadores de Mg
Pickering et al (57)	Cloruro de Mg trihidrato (Mg 419mg por capsula) eq a 55mg de Mg ²⁺	28 a 31	Sérico y eritrocítico.
Bagis et al (59)	Mg citrato 1830 mg eq 300 mg. (revisar)	56	Sérico y eritrocítico.
Velden et al (60)	Mg citrato 315mg, hidrogenión Mg fosfato	28 cada tto	No

	244mg		
Vorman et al (56)	Mg 20.4 mg/día (citrato)	28	Contenido mineral intracelular sublingual
Hejazi et al (58)	No		No
Shmagel et al (62)	No		No

7.1. CALIDAD

La jerarquía (Tabla 6) y calidad (Tabla 7) de los estudios fueron evaluadas según los criterios propuestos por la Academia de Nutrición y Dietética en 2016 (52) Como resultado un estudio fue considerado de alta calidad (57) mientras tres fueron categorizados de calidad neutra (59–61) y dos de fueron clasificados de baja calidad (56,58). Las diferencias entre los evaluadores en las calificaciones asignadas a algunos artículos fueron conciliadas sin necesidad de un tercer revisor.

Tabla 6: Clasificación por jerarquía según la “Academia de Nutrición”(52) de los estudios incluidos en este trabajo.

Autor y año del artículo	Jerarquía según idoneidad y calidad
Pickering et al. (2011)	A
Bagis et al. (2012)	A
Vanvelden et al. (2015)	A
Vormann et al. (2001)	B
Shmagel et al. (2018)	B
Hejazi et al. (2011)	C

Tabla 7: Lista de verificación de criterios de calidad de la “Academia de Nutrición”(52) de los estudios incluidos en este trabajo.

AUTOR	AÑO	CALIDAD	¿La pregunta de investigación fue formulada correctamente?	¿Fue la selección de los sujetos/pacientes de estudio libre de sesgos?	¿Los grupos fueron comparables?	¿El método de manejo de abandonos fue descrito?	¿Se utilizó ciego para evitar introducir sesgos?	¿Fue la Intervención/terapéutica factor de exposición/régimen o procedimiento o cualquier comparación descrita en detalle? ¿fueron descritos los factores intervinientes?	¿Fueron los desenlaces definidos claramente y su medida valida y confiable?	¿El análisis estadístico fue apropiado para el diseño de estudio y tipo de indicador de desenlace?	¿Las conclusiones fueron respaldadas por los resultados y los sesgos y limitaciones tomados en cuenta?	¿Los sesgos introducidos por financiación o esponsorio son improbable s?
Shmage l et al (62).	2018	+	si	si	si	No	si	si	si	si	si	si
Van Velden et al (60).	2015	∅	si	si	si	No	si	si	si	si	Si	si
Bagis et al (59).	2012	∅	si	si	si	No	no	si	si	si	no	si
Pickering et al (57).	2011	+	si	si	si	Si	si	si	si	si	Si	si
Hejazi et al (58).	2011	-	si	no	n/a	No	no	si	si	si	no	si
Vorman et al(56).	2001	-	si	no	no	No	no	si	si	si	no	Poco claro

8. DISCUSIÓN

Como se mencionó, el Mg juega un rol en el dolor agudo, ya sea como factor en la transmisión de señales nociceptivas y/o como antiinflamatorio. Se hipotetiza aquí que su déficit reduce las capacidades del organismo de compensar algunos mecanismos fisiopatológicos que hacen al dolor crónico, o que su ingesta, independiente de su estatus corporal, pueda funcionar como analgésico.

En este sentido Shmagel et al (62) correlaciona el consumo insuficiente de este mineral con peores valores de dolor y discapacidad en la evolución de la osteoartritis en mujeres (grado de evidencia regular). Posteriormente Tarleton et al (63) publica un artículo representativo de la población estadounidense que demuestra, no solo que la mayoría de la población consume cantidades insuficientes de Mg, sino que este hecho está asociado con mayores chances de experimentar dolor crónico. Este fenómeno se observó con mayor fuerza de asociación en mujeres y adultos menores de 65 años que en otras poblaciones. Hallazgos consistentes con los de Shmagel (62).

En relación con la inflamación existe evidencia de que el consumo de Mg menor a la IDR aumenta el riesgo de tener un PCR crónico elevado en 1,45 a 1,75 veces (36) y que el consumo del mineral en cuestión reduce este biomarcador de inflamación y aumenta el ON (64). Velden et al (60) obtuvo resultados favorables para el alivio de los síntomas de OA por el consumo de un multi mineral (con concentración de Mg expresada en resultados). Este autor propuso como mecanismo terapéutico la normalización del pH de las zonas afectadas por la enfermedad reumática. Se podría sugerir de manera no excluyente que, si ese aumento del pH es dado por el aumento del consumo de oxígeno de las células inflamatorias, la afectación es de la función mitocondrial, entonces la función del Mg podría ser la de mejorar la función mitocondrial (65,66) en lugar de generar cambios directamente sobre el pH. Es oportuno aclarar que en el cuerpo humano el principal buffer es el sistema

renal, seguido por el respiratorio, generando incluso redundancias en sus funciones y pudiendo (en pacientes sin patologías renales o respiratorias) compensar los cambios en el pH producidos por la dieta (67). Por lo tanto, parece más plausible que el mecanismo de acción del Mg sea el de la normalización de la función mitocondrial en lugar del propuesto por Velden et al (60).

Si bien lo discutido hasta aquí presenta un grado regular de consistencia, existen tres posibilidades no excluyentes para el abordaje de pacientes con dolor crónico y futuras investigaciones: (i) valorar en ellos el consumo de Mg, (ii) por su bajo coste y seguridad analizar en la clínica como posible terapéutica, (iii) en cuanto a investigaciones, profundizar la correlación Mg y dolor crónico.

Por otra parte, e independiente al grado de evidencia, los ensayos clínicos hallados para este trabajo muestran resultados inconsistentes (56,57,59,60) que pueden explicarse en parte por las concentraciones terapéuticas del Mg y su distribución según los compartimientos corporales.

Las concentraciones normales de Mg en sangre son de entre 0.74 y 0.94 mmol/L (68). Los tratamientos efectivos que utilizan esta terapéutica en la modalidad intravenosa peri y posoperatoria alcanzan concentraciones en el rango de 0,75 y 5mmol/L (45). En sujetos sanos la ingesta de Mg guarda correlación con su estatus sanguíneo, y los sistemas corporales son eficientes manteniendo su homeostasis (38). Por esto, parece que una barrera para esta terapéutica mediante consumo puede ser la intestinal. Es decir que, si se intentara alcanzar concentraciones terapéuticas aumentando la dosis del mineral vía oral, el intestino funcionaría como barrera eliminando su exceso por las heces (38).

A esta complejidad se suma que la analgesia producida por el Mg puede darse

por lo menos en tres modalidades: (i) neuronal periférico, (ii) neuronal central y (iii) como antiinflamatorio (15,31). Esto implica que una vez absorbido el Mg debe alcanzar los distintos compartimientos corporales para llegar a los tejidos diana, este alcance es dependiente en parte de la formulación de este mineral. Un ejemplo de este alcance es el Mg L-treonato, que llega al SNC superando la barrera hematoencefálica según modelos animales (69). Ninguno de los artículos de intervención hallados para este trabajo parece considerar este factor, ya que utilizan Mg citrato, cloruro y fosfato (56,57,59,60).

Interesantemente, en migraña no parece haber efecto mediante tratamiento intravenoso (49), tal vez porque el sulfato de Mg no logra atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones suficientes a diferencia del L-treonato de Mg (69). Lo que respaldaría el postulado anterior.

A pesar de que el dolor crónico es complejo y multifactorial, se investigó aquí al Mg como único factor (terapéutico o predisponente en su déficit), sabiendo que este se ubica en una compleja red de interacciones. En el futuro cercano el análisis del dolor crónico podría requerir el uso de inteligencia artificial, capaz procesar mayor cantidad de variables de las que somos capaces de procesar hoy. Hasta aquí existe evidencia suficiente para que el Mg se continúe explorando como analgésico, pero precisando con mayor certeza en qué casos.

Este trabajo tiene varias fortalezas, una es el bajo riesgo de sesgo por la utilización de la metodología de la Academia y lista de verificación PRISMA y la inclusión de artículos con distintos diseños metodológicos. En contrapartida la principal debilidad fue que no se obtuvieron suficientes artículos que permitieran un metaanálisis.

9. CONCLUSIÓN

Luego de nuestro mayor esfuerzo en la búsqueda de antecedentes para esta revisión, entendemos que es la primera que evalúa el rol del Mg en el dolor crónico exclusivamente mediante ingesta. Si bien el rol del Mg como analgésico ha sido bien descrito, los hallazgos de esa investigación son de cantidades insuficientes, heterogéneos y/o de moderada a baja calidad para generar nuevas conclusiones acerca de su rol en el dolor crónico en general. De igual modo sucede con: la ingesta de Mg para el tratamiento del dolor crónico, el estatus de Mg en pacientes con dolor crónico y los hábitos de consumo de Mg en esa población.

Si bien la evidencia recabada fue insuficiente para responder las preguntas de investigación, de este trabajo se desprenden varios aportes para facilitar conclusiones robustas en futuras investigaciones.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273–83.
2. Cohen M, Quintner J, Van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the study of pain definition of pain. *Pain Rep*. 2018;3(2):1–7.
3. Elzahaf RA, Tashani OA, Unsworth BA, Johnson MI. The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: A systematic review without meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(7):1221–9.
4. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473–7.
5. Nascimento SS, Oliveira LR, DeSantana JM. Correlations between brain changes and pain management after cognitive and meditative therapies: A systematic review of neuroimaging studies. *Complement Ther Med*. 2018;39(December 2017):137–45.
6. Winslow EH. Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals Committee. National Academy of Sciences. 2009;98(7):16HH.
7. Merskey H, Baranowski AP. Classification of Chronic Pain, Second Edition - International Association for the Study of Pain (IASP). Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd Edition Seattle, Washington: International Association for the Study of Pain (IASP) Press. 1994;
8. Hill RG. Molecular basis for the perception of pain. *Neuroscientist*. 2001;7(4):282–92.
9. Fenton BWF, Shih E, Zolton J. The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain Bradford W Fenton, Elim Shih and Jessica Zolton. *Pain Manag*. 2017;4(July 2015):1–26.
10. Grossman SC, Porth's CMattson. Porth's Pathophysiology. Ninth Edit. Troy D, editor. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1–1690 p.
11. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (United Kingdom)*. 2016;34(2):55–9.
12. Haines DE. Principios de Neurociencia: Aplicaciones básicas y clínicas. 2013. 504 p.
13. Tominaga M, Numazaki M, Iida T, Tominaga T. Molecular mechanisms of nociception. *Japanese Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;23(3):139–47.
14. McMahon SB, Koltzenburg Martin. Tratado del Dolor. 5th ed. EdiDe SL, editor. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. Madrid.; 2007. 1–1248 p.
15. Prostran M, Vujovic K, Kosutic J, Milovanovic A, Vuckovic S, Srebro D. Magnesium in Pain Research: State of the Art. *Curr Med Chem*. 2016;24(4):424–34.
16. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):355–69.
17. Kevin D. Deane, MD, PhD and TTC. *linical Therapeutics*, volume 41, issue 7. rheumatoid-arthritis-can-its-onset-be-delayed-or-prevented @ www.elsevier.com. Available from: <https://www.elsevier.com/about/press-releases/archive/research-and-journals/rheumatoid-arthritis-can-its-onset-be-delayed-or-prevented>
18. Reiterer C, Hu K, Sljivic S, Falkner von Sonnenburg M, Fleischmann E, Kainz A, et al. Mannitol and renal graft injury in patients undergoing deceased donor renal transplantation - a randomized controlled clinical trial. *BMC Nephrol*. 2020

- Jul;21(1):307.
19. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):645–60.
 20. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073–93.
 21. R., Melzack. SCMG. The McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1975;1:277–99.
 22. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248–57.
 23. Manniche ' , C, Asmussen K, Lauritsen ' B, Vinterberg ' H, Kreiner S, Jordan ' ' A. Low Back Pain Rating scale: validation of a tool for assessment of low back pain. Vol. 57, *Pain*. 1994.
 24. Prevoo MLL, Van 't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. MODIFIED DISEASE ACTIVITY SCORES THAT INCLUDE TWENTY-EIGHT-JOINT COUNTS Development and Validation in a Prospective Longitudinal Study of Patients with Rheumatoid Arthritis. Vol. 38, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1995.
 25. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833–40.
 26. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998 Aug;28(2):88–96.
 27. Franchignoni F, Vercelli S, Giordano A, Sartorio F, Bravini E, Ferriero G. Minimal clinically important difference of the disabilities of the arm, shoulder and hand outcome measure (DASH) and its shortened version (QuickDASH). *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014 Jan;44(1):30–9.
 28. Okolo C, Omurtag A. Use of dry electroencephalogram and support vector for objective pain assessment. *Biomed Instrum Technol*. 2018;52(5):372–8.
 29. Elin RJ. Magnesium: The fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(5):616–22.
 30. Reddy ST, Soman SS, Yee J. Magnesium Balance and Measurement. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3):224–9.
 31. Warner DS, Herroeder S, Schö ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium—Essentials for Anesthesiologists. 2011;(4).
 32. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999;83(2):302–20.
 33. Ismail Y, Ismail AA, Ismail AAA. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; A health warning is needed for “normal” results. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(3):323–7.
 34. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*. 2018;10(9):1–23.
 35. Gullestad L, Dolva L, Waage A, Falch D, Fagerthun H, Kjekshus J. Magnesium deficiency diagnosed by an intravenous loading test. *Scand J Clin Lab Invest*.

- 1992;52(4):245–53.
36. King DE, Mainous AG, Geesey ME, Woolson RF. Dietary Magnesium and C-reactive Protein Levels. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(3):166–71.
 37. National Institution of Health. Datos sobre el magnesio. 2016;1–3. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-DatosEnEspanol/>
 38. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium- An Update. *Curr Nutr Food Sci.* 2017;13(4):260–78.
 39. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *Journal of Clinical Investigation.* 1991;88(2):396–402.
 40. David J.A. Jenkins. Biochemistry and physiology of Magnesium. *World Rev Nutr Diet.* 1978;28:112–42.
 41. Azoulay A, Garzon P, Eisenberg MJ. Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J Gen Intern Med.* 2001;16(3):168–75.
 42. Santos S, Vinderola G, Santos L, Araujo E. Bioavailability of chelated and non-chelated minerals: A systematic review. *Revista Chilena de Nutricion.* 2018;45(4):381–92.
 43. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium oxide in constipation. *Nutrients.* 2021;13(2):1–12.
 44. Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(3):623–41.
 45. Hutchins D, Rockett M. The use of atypical analgesics by intravenous infusion for acute pain: evidence base for lidocaine, ketamine and magnesium. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine [Internet].* 2019;20(8):415–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.05.011>
 46. Marx A, Neutra RR. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol Rev.* 1997;19(2):258–72.
 47. Bjørklund G, Aaseth J, Doşa MD, Pivina L, Dadar M, Pen JJ, et al. Has human diet a role in reducing nociception related to inflammation and chronic pain? *Nutrition.* 2019;66:153–65.
 48. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(3):206–19.
 49. Banerjee S, Jones S. Magnesium as an Alternative or Adjunct to Opioids for Migraine and Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. *Magnesium as an Alternative or Adjunct to Opioids for Migraine and Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet].* 2017;1–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29334449>
 50. Park R, Ho AMH, Pickering G, Arendt-Nielsen L, Mohiuddin M, Gilron I. Magnesium for the management of chronic noncancer pain in adults: Protocol for a systematic review. *J Med Internet Res.* 2019;21(1):1–7.
 51. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ (Online).* 2015;349(January):1–25.
 52. Handu D, Moloney L, Wolfram T, Ziegler P, Acosta A, Steiber A. Academy of Nutrition and Dietetics Methodology for Conducting Systematic Reviews for the Evidence Analysis Library. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(2):311–8.
 53. Martin Kolisek, Gerhard Sponder, Ivana Pilchova MC, Zuzana Tatarkova, Tanja

- Werner PRacay. Magnesium Extravaganza: A Critical Compendium of Current Research into Cellular Mg²⁺ Transporters Other than TRPM6/7 Martin. Review in physiological Biochemistry Pharmacology. 2007;159(April):1–77.
54. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH, Andrews P, Steultjens M, Riskowski J, et al. Chronic widespread pain prevalence in the general population: A systematic review. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2018;22(2):5–18.
 55. Pacharinsak C, Beitz AJ. Pacharinsak C, Beitz A, Alvin J. Mechanisms of Cancer Pain. *Pain Management in Veterinary Practice*. 2013;29–37.
 56. Vormann J, Worlitschek M, Goedecke T, Silver B. Supplementation with alkaline minerals reduces symptoms in patients with chronic low back pain. *J Trace Elem Med Biol*. 2001;15(2–3):179–83.
 57. Pickering G, Morel V, Simen E, Cardot JM, Moustafa F, Delage N, et al. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain: a randomized clinical trial. *Magnes Res*. 2011 Jun;24(2):28–35.
 58. Hejazi J, Mohtadinia J, Kolahi S, Bakhtiyari M, Delpisheh A. Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: an assessment of dietary intake and disease activity. *Womens Health (Lond)*. 2011 Sep;7(5):599–605.
 59. Bagis S, Karabiber M, As I, Tamer L, Erdogan C, Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2013 Jan;33(1):167–72.
 60. van Velden DP, Reuter H, Kidd M, Müller FO. Non-allopathic adjuvant management of osteoarthritis by alkalinisation of the diet. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2015 Apr;7(1).
 61. Shmigel A, Onizuka N, Langsetmo L, Vo T, Foley R, Ensrud K, et al. Low magnesium intake is associated with increased knee pain in subjects with radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(5):651–8.
 62. Shmigel A, Onizuka N, Langsetmo L, Vo T, Foley R, Ensrud K, et al. Low magnesium intake is associated with increased knee pain in subjects with radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 May;26(5):651–8.
 63. Tarleton EK, Kennedy AG, Rose GL, Littenberg B. Relationship between Magnesium Intake and Chronic Pain in U.S. Adults. *Nutrients*. 2020 Jul;12(7).
 64. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Feb 1;14(3).
 65. Ozcaliskan Ilkay H, Sahin H, Tanriverdi F, Samur G. Association Between Magnesium Status, Dietary Magnesium Intake, and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Nutr*. 2019 Jan 2;38(1):31–9.
 66. Lagos-Rodríguez V, Martínez-Palma L, Marton S, Miquel E, Escobar-Pintos R, Cassina A, et al. Mitochondrial bioenergetics, glial reactivity, and pain-related behavior can be restored by dichloroacetate treatment in rodent pain models. *Pain*. 2020 Dec 1;161(12):2786–97.
 67. Lee Hamm L, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Dec 7;10(12):2232–42.
 68. Centeno C, Saca JML. An update on the importance of monitoring serum magnesium in advanced disease patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013;7(4):396–405.

69. Wang J, Liu Y, Zhou LJ, Wu Y, Li F, Shen KF, et al. Magnesium L-threonate prevents and restores memory deficits associated with neuropathic pain by inhibition of TNF- α . *Pain Physician*. 2013;16(5):563–75.