

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Niveles de magnesio y enfermedad cardiovascular: revisión sistemática y metanálisis



Patricia Pérez Navarro^a, Elena Martos Anguita^a, Manuel Jiménez-Navarro^{b,c}
y Mario Gutiérrez-Bedmar^{d,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

^b Área del Corazón, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^d Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de junio de 2020

Aceptado el 17 de julio de 2020

On-line el 20 de agosto de 2020

Palabras clave:

Magnesio sérico

Mg

Enfermedad cardiovascular

Metanálisis

R E S U M E N

Introducción y objetivos: Estudios observacionales longitudinales han analizado la relación entre los niveles de magnesio y la enfermedad cardiovascular (ECV), y algunos hallazgos resultan contradictorios. El objetivo de esta revisión sistemática es identificar si existe una asociación inversa entre los niveles de magnesio en sangre y el riesgo de ECV, aportando información actualizada a otros metanálisis anteriormente realizados.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de estudios observacionales longitudinales publicados hasta febrero de 2020 utilizando las bases de datos PubMed y Scopus. Se incluyeron un total de 20 artículos (17 de cohortes y 3 de casos y controles) realizados en individuos sanos que midieran la asociación entre el magnesio sanguíneo y la ECV. Se calcularon los riesgos relativos (RR) de cada grupo además del RR combinado usando modelos de efectos fijos y efectos aleatorios. Según el resultado de la heterogeneidad entre estudios, se optó por un modelo u otro.

Resultados: El metanálisis incluyó a 345.382 participantes y 18.007 eventos de incidencia y mortalidad cardiovascular. El RR combinado final para niveles altos, en comparación con niveles bajos de magnesio, fue de 0,76 (IC95%, 0,68-0,84) según el modelo de efectos aleatorios ($I^2 = 63,1\%$).

Conclusiones: Se encontró una asociación inversa entre los niveles de magnesio en sangre y el riesgo de incidencia y mortalidad cardiovascular. Se precisan futuros ensayos clínicos aleatorizados para demostrar una relación de causalidad.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: ECV, enfermedad cardiovascular; ACV, accidente cerebrovascular; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bedmar@uma.es (M. Gutiérrez-Bedmar).

<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.003>

2605-1532/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Magnesium levels and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis

ABSTRACT

Keywords:

Serum magnesium

Mg

Cardiovascular disease

Meta-analysis

Introduction and objectives: Observational longitudinal studies have analyzed the association between magnesium and cardiovascular disease (CVD), leading to conflicting results. The main aim of this systematic review and meta-analysis is to identify the inverse association between blood Mg levels and CVD risk, contributing to add updated information to previous meta-analyses.

Methods: A systematic review of observational studies published up to February 2020 was carried out through PubMed and Scopus databases. A total of 20 studies were included (17 cohorts studies, and 3 case-control studies) performed on healthy subjects, measuring the association between blood Mg and CVD. A pooled relative risk (RR) for each group of studies as well as a pooled RR for all the studies were estimated with fixed and random effect models. Depending on the heterogeneity result, fixed or random effect models were used.

Results: A total of 345,382 participants and 18,007 CVD incidence and cardiovascular mortality events were included in the meta-analysis. The final pooled RR was 0.76 (95%CI, 0.68-0.84) for higher Mg levels compared to lower levels according to random effects model ($I^2 = 63.1\%$).

Conclusions: An inverse association between blood magnesium levels and the risk of incident CVD and cardiovascular mortality was found. Further randomized clinical trials should be performed in order to obtain a causal relationship.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El magnesio es el cuarto mineral más abundante en el organismo, después del sodio, del calcio y del potasio. Funciona como cofactor en más de 300 sistemas enzimáticos celulares y tiene un papel importante en la homeostasis cardiovascular¹. A pesar de ser el cuarto mineral en frecuencia, su deficiencia condiciona la correcta modulación de otros cationes, y actúa como electrólito clave para el paso de iones al interior o al exterior celular. Debido a su acción directa sobre los canales de calcio y potasio, regula su entrada a las células miocárdicas². La literatura científica ha identificado al magnesio como un importante regulador metabólico y circulatorio, ya que parece tener efectos beneficiosos sobre el endotelio vascular, los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo, además de inhibir la función plaquetaria y aumentar la sensibilidad insulínica^{1,3-5}.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponen la primera causa de muerte en el mundo. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2016 se estimaron 41 millones de muertes, de las cuales 17,7 millones fueron atribuidas a ECV, lo que supuso un 31% de todas las muertes en el mundo, incluidas 7,4 millones por cardiopatía coronaria y 6,7 millones por accidente cerebrovascular (ACV)⁶.

Con objeto de conocer la posible relación entre los niveles de magnesio y la ECV se han realizado múltiples estudios, con resultados que no arrojan un nivel suficiente de evidencia científica. En 2013 se publicaron dos metanálisis de estudios prospectivos que demostraron una relación inversa entre los niveles de magnesio y el riesgo de ECV^{7,8}; posteriormente, en

2017, otro metanálisis sugirió una asociación inversa entre la concentración de magnesio y la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM)⁹.

El objetivo de este estudio es analizar si existe una asociación inversa entre los niveles de magnesio en sangre (suero y plasma) y el riesgo de ECV primaria mediante una revisión sistemática y metanálisis actualizados de estudios observacionales longitudinales publicados hasta febrero de 2020.

Métodos

Criterios de inclusión y exclusión

La inclusión de los estudios se hizo acorde al cumplimiento de los siguientes criterios:

- a) Trabajos en inglés o en español.
- b) Estudios observacionales longitudinales (cohorte o casos y controles).
- c) Medición de magnesio en suero o plasma.
- d) Estudios en humanos.
- e) Estudios cuyo desenlace final fue la incidencia o la mortalidad cardiovascular primaria: enfermedad coronaria, infarto de miocardio, ACV, fallo cardíaco, insuficiencia cardíaca o muerte súbita.
- f) Participantes pertenecientes a población sana

Se excluyeron del presente estudio todos los trabajos que no cumplieron alguno de los criterios de inclusión anteriores.

Búsqueda e identificación de estudios

Los estudios de esta revisión sistemática y metanálisis se identificaron a través de dos bases de datos: PubMed y Scopus. Para la realización de este trabajo se siguieron las indicaciones de la guía *Meta-Analysis Of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE). La estrategia de búsqueda a través de ambas bases de datos para identificar los artículos de preferencia se hizo usando las siguientes cadenas de palabras clave:

- PubMed: (serum magnesium[MeSH Terms]) AND (cardiovascular disease[MeSH Terms] OR heart disease[MeSH Terms] OR coronary heart disease[MeSH Terms] OR stroke[MeSH Terms] OR myocardial infarction[MeSH Terms]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang])
- Scopus: KEY(serum AND magnesium) AND (KEY(cardiovascular AND disease) OR KEY(myocardial AND infarction) OR (stroke) OR (coronary AND heart AND disease)) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animals") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Rat") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animal Experiment") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animal") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animal Model") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animal Tissue") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Rats")) AND (EXCLUDE (DOCTYPE, "re"))

Extracción de datos

Para cada estudio se obtuvieron los siguientes datos: autor; año de publicación; población de estudio; edad promedio de los participantes; país donde se realizó el estudio; tipo de estudio; intervalo de tiempo de inscripción y duración del estudio; número de eventos en expuestos (niveles altos de magnesio) y en no expuestos (niveles bajos de magnesio); concentraciones de magnesio en plasma o en suero y cuantiles comparados; número total de casos; medida de exposición: magnesio en suero o en plasma; desenlace (ECV primaria); número de casos separados por incidencia o mortalidad; medida de asociación: odds ratio, riesgo relativo (RR) o hazard ratio (HR) obtenida por el modelo ajustado por el mayor número de covariables.

Síntesis y análisis de los datos

Para el análisis de los datos se separó a los estudios en cohortes y casos y controles, considerando el RR como medida de asociación común. Se consideró el RR para cada estudio como el riesgo de ECV al comparar los niveles altos de magnesio (expuestos) con los niveles más bajos de magnesio recogidos en el estudio (grupo de referencia). Para el cálculo de los RR combinados en cada subgrupo y el RR combinado del total de estudios se usaron modelos de efectos fijos y modelos de efectos aleatorios, eligiéndose el más adecuado según el resultado de la heterogeneidad obtenida a través del estadístico I^2 y el test Q de Cochrane. El análisis de los datos se realizó con el software Stata 15.1.

Resultados

Selección de los estudios

Como se observa en el diagrama de flujo (fig. 1), se encontraron 701 artículos en PubMed y 226 artículos en Scopus. En PubMed se descartaron 686 estudios por título/abstract por los siguientes motivos: 484 no tenían relación con el tema objeto de estudio; 60 midieron el magnesio en suero en pacientes con ECV previa; en 44 estudios el desenlace final no era un evento o muerte por ECV primaria; 34 eran trabajos de revisión; 25 trabajos fueron en pacientes con enfermedad crónica previa o en diálisis; en 15 estudios se midió el magnesio tras la colocación de stents con aleaciones de magnesio; 16 estudios se realizaron en embarazadas con estados hipertensivos, y en 7 estudios se midió únicamente el magnesio dietético.

En Scopus se descartaron 217 artículos por título/abstract por los siguientes motivos: 144 artículos no tenían relación con el tema; 41 artículos medían el magnesio en suero pero el desenlace final no era incidencia o mortalidad cardiovascular; 12 artículos analizaban el magnesio dietético y ECV; 10 eran estudios en embarazadas; 7 artículos medían el magnesio sérico y el desenlace final era ECV pero en personas con enfermedad crónica de base; 2 artículos sobre aleaciones de magnesio y 1 artículo cuyo desenlace final era la ECV pero hacía una medición del magnesio en hueso y pelo. Se excluyeron de 5 artículos duplicados en ambas bases de datos¹⁰⁻¹².

Se analizaron los 20 artículos restantes a través de la lectura del texto completo y se descartaron finalmente 7 artículos: 3 no tenían acceso a la información necesaria y los 4 restantes no se ajustaban a la definición de eventos con la que se trabajó (eventos cardiovasculares primarios)¹³⁻¹⁶. Se encontraron manualmente otros 7 artículos adicionales¹⁷⁻²³. El conjunto final de artículos elegidos para el metanálisis fue de 20.

Características de los estudios

Las características de cada estudio se muestran en la tabla 1. En el metanálisis se incluyeron 20 estudios observacionales longitudinales: 17 estudios de cohortes y 3 estudios de casos y controles anidados en una cohorte principal^{19,20,22}. Tres de los estudios de cohortes analizaban más de un evento posible (incidencia y mortalidad) o diferenciaban entre sexos, por lo que se consideraron como estudios independientes²⁴⁻²⁶, y como tal se han representado en el diagrama de bosque (fig. 2). La suma de los 20 estudios incluidos contaba con 345.382 participantes y un total de 18.007 eventos de ECV, incluidos 8.110 casos de mortalidad cardiovascular y 9.897 casos de incidencia de ECV. La distribución geográfica de los estudios se concentró en Estados Unidos, con un total de 14 artículos; los demás estudios se realizaron en Finlandia^{21,27}, Alemania²⁸, Francia¹⁸, Gran Bretaña¹¹ y Países Bajos²³. La edad de la población estudiada se situaba entre 25 y 80 años. La medición de magnesio en suero se llevó a cabo en 16 de los estudios y los 4 restantes midieron el magnesio en

Tabla 1 – Características de los estudios incluidos en el metanálisis

Autor, año de publicación y país de estudio	Población de estudio y edad	Tipo de estudio	Fecha de inscripción y duración del estudio	N.º de eventos	Medida de exposición	Desenlace	Asociación	Medida y comparación de la exposición	Ajustado por
Gartside et al., 1995. EE.UU. ¹⁷	8.251 varones y mujeres 25-74 años	Cohortes	1971-1975 10 años	492	Mg en suero	ECV	RR 0,68 (0,54-0,87)	T3 ($\geq 1,74$ mmol/l) frente a T1 ($< 1,62$ mmol/l; Ref)	Edad, sexo, IMC, AF, velocidad de sedimentación, hierro en la dieta, tabaquismo, peso máximo, consumo de alcohol, riboflavina
Marniemi et al., 1998. Finlandia ²¹	344 varones y mujeres 65-80 años	Cohortes	1982-1983 13 años	142	Mg en suero	Mortalidad CV	RR 0,90 (0,58-1,38)	T3(NAD) frente a T1(NAD; Ref)	Edad, sexo, tabaquismo, colesterol total y colesterol HDL y TGL, consumo de alcohol, IMC, enfermedad coronaria, HTA, DM
Liao et al., 1998. EE.UU. ²⁴	13.922 varones y mujeres 45-64 años	Cohortes	1987-1989 7 años	319 (223 varones y 96 mujeres)	Mg en suero	Incidencia EC	RR varones: 0,84 (0,53-1,31) Mujeres: 0,55 (0,27-1,14)	C4 ($\geq 1,8$ mEq/l) frente a C1 ($\leq 1,5$ mEq/l; Ref)	Edad, raza, campo en ARIC, razón cintura/cadera, hábitos tóxicos, nivel educativo, AF, fibrinógeno, colesterol total y colesterol HDL, TGL, uso de diuréticos y reemplazo hormonal (solo en mujeres), PAS y DM
Ford, 1999. EE.UU. ²⁵	12.340 varones y mujeres ≥ 25 años	Cohortes	1971-1975 19 años	3.642 (2.637 EIC incidencia y 1.005 EIC mortalidad)	Mg en suero	EIC Incidencia/ mortalidad EIC	HR EIC incidencia: 0,92 (0,79-1,07) EIC mortalidad: 0,69 (0,52-0,90)	C4 ($\geq 0,89$ mmol/l) frente a C1 ($< 0,8$ mmol/l; Ref)	Edad, sexo, raza, nivel educativo, tabaquismo, colesterol, PAS, antihipertensivos, DM, IMC, AF, consumo de alcohol
Leone et al., 2006. Francia ¹⁸	4.035 varones 30-60 años	Cohortes	1980-1985 18 años	56	Mg en suero	Mortalidad CV	RR 0,6 (0,2-1,2)	T3 frente a T1 (Ref) Min: 0,24 mmol/l Max: 1,78 mmol/l	Edad, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, AF, HTA, concentración sérica de colesterol LDL y HDL, TGL, DM y antecedentes de ECV
Ohira et al., 2009. EE.UU. ²⁹	14.221 varones y mujeres 45-64 años	Cohortes	1987-1989 15 años	557	Mg en suero	ACV incidencia	RT 1,04 (0,82-1,32)	C4 (1,8 mEq/l) frente a C1 ($\leq 1,5$ mEq/l; Ref)	Edad, sexo, raza, tabaquismo, IMC, LDL y HDL, fibrinógeno, factor von Willebrand, nivel educativo, PAS, uso de medicamentos antihipertensivos y DM
Peacock et al., 2010. EE.UU. ³⁰	14.232 varones y mujeres 45-64 años	Cohortes	1987-1989 12 años	264	Mg en suero	Mortalidad CV	HR 0,62 (0,42-0,93)	C4 ($\geq 1,75$ mEq/l) frente a C1 ($\leq 1,5$ mEq/l; Ref)	Edad, raza, sexo, campo en el que está incluido, HDL y LDL, TGL, K sérico, intervalo QT ajustado a la frecuencia cardíaca, AF, tabaquismo, consumo de alcohol, nivel educativo, HTA, uso de diuréticos
Khan et al., 2010. EE.UU. ³¹	3.531 varones y mujeres 44,3 \pm 10 años	Cohortes	1971 20 años	554	Mg en suero	Incidencia CV	HR 0,91 (0,72-1,17)	C4 ($> 2,2$ mg/dl) frente a C1 ($< 1,5$ mg/dl; Ref)	Edad, sexo, IMC, DM, PAS, tabaquismo, tratamiento de hipertensión, eGFR, Hb, albúmina sérica y relación colesterol total/HDL
Reffelmann et al., 2011. Alemania ²⁸	3.910 varones y mujeres 20-79 años	Cohortes	1997-2001 10,1 años	79	Mg en plasma	Mortalidad CV	HR 1,34 (0,54-3,32)	$\geq 0,77$ mmol/l; Ref frente a $\leq 0,77$ mmol/l	Edad, sexo, DM, tabaquismo, IMC, HTA, eGFR, uso de Ca antagonistas, bloqueadores beta, tratamiento diurético, estatinas, IECA y ARA II

Tabla 1 – (continuación)

Autor, año de publicación y país de estudio	Población de estudio y edad	Tipo de estudio	Fecha de inscripción y duración del estudio	N.º de eventos	Medida de exposición	Desenlace	Asociación	Medida y comparación de la exposición	Ajustado por
Joosten et al., 2013. Países Bajos ²³	7.764 varones y mujeres 28-75 años	Cohortes	1997-1998 8,1 años	435	Mg en plasma	EC incidencia	HR 1,07 (0,80-1,43)	Q5 (> 0,85 mmol/l) frente a Q3 (0,80-0,82 mmol/l; Ref)	Edad, tabaquismo, sexo, IMC, relación colesterol total/HDL, antecedentes de EIC, consumo de alcohol, concentraciones plasmáticas de Ca, Na y K e historia de EIC
Chiuve et al., 2011. EE.UU. ²⁰	Mujeres 99 casos/291 controles 30-55 años	Casos y controles anidado	1976-2002 26 años	99	Mg en plasma	Muerte súbita	RR 0,23 (0,09-0,60)	Q4 (> 2,1 mg/dl) frente a Q1 (< 1,9 mg/dl; Ref)	Edad, IMC, antecedentes ECV, calorías totales, tabaquismo, antecedentes familiares de IAM, alcohol, uso de AAS, hormonas posmenopáusicas, diuréticos, Ca, K y vitamina D, HTA, DM e hipercolesterolemia
Chiuve et al., 2013. EE.UU. ¹⁹	Mujeres 458 casos/458 controles 30-55 años	Casos y controles anidado	1980-2006 26 años	458	Mg en suero	EC mortalidad	RR 0,63 (0,38-1,05)	C4 (\geq 2,4 mg/dl) frente a C1 (\leq 2,0 mg/dl; Ref)	Edad, sexo, calorías totales, tabaquismo, IMC, antecedentes de IAM, alcohol, AF, terapia menopáusica, multivitaminas e ingesta de grasas omega-3, polinsaturadas ^a , Ca, fibra de cereal, K y vitamina D, HTA, hipercolesterolemia y DM
Lutsey et al., 2014. EE.UU. ¹²	14.709 varones y mujeres 45-64 años	Cohortes	1987-1989 20,6 años	2.250	Mg en suero	Incidencia de insuficiencia cardíaca	HR 1,66 (1,42-1,95)	Q5 (\geq 1,8 mEq/l; Ref) frente a Q1 (\leq 1,4 mEq/l)	Edad, sexo, raza y centro, educación, AF, tabaquismo, IMC, DM, PAS, fármacos para la HTA, fármacos hipolipemiantes, EC prevalente, eGFR, colesterol LDL, colesterol HDL, y TGL y EC incidente
Adebamowo et al., 2014. EE.UU. ²²	Mujeres 459 casos/459 controles 30-55 años	Casos y controles anidado	1989-1990	459	Mg en plasma	ACV	RR 1,34 (0,82-2,17)	Q5 (\geq 0,95 mmol/l; Ref) frente a Q1 (< 0,82 mmol/l)	Edad, raza, tabaquismo, fecha de extracción de sangre, estado de ayuno, menopausia estado y uso de hormonas, alcohol, IMC, AF, AAS, diuréticos tiazídicos; HbA1c, antecedentes de DM, HTA, EC y relación colesterol total/HDL
Kunutsor et al., 2016. Finlandia ²⁷	2.181 varones 42-61 años	Cohortes	1984-1989 24,8 años	278	Mg en suero	Mortalidad CV	HR 0,86 (0,76-0,98)	1,98 0,16 mg/dl (media DT) HR por incremento de 1 DT	Edad, IMC, PAS, EC prevalente, tabaquismo, antecedentes de DM, agentes antihipertensivos y fármacos hipolipemiantes, consumo de alcohol, TGL, colesterol total, HDL, eGFR, estado socioeconómico, AF, K y Zn sérico e incidencia de EC

Tabla 1 - (continuación)

Autor, año de publicación y país de estudio	Población de estudio y edad	Tipo de estudio	Fecha de inscripción y duración del estudio	N.º de eventos	Medida de exposición	Desenlace	Asociación	Medida y comparación de la exposición	Ajustado por
Kieboom et al., 2016. EE.UU. ²⁶	9.820 varones y mujeres 65,1 años de media	Cohortes	1990 8,7 años	780 (431 EC y 217 muerte súbita)	Mg en suero	EC mortalidad y muerte súbita	HR Muerte súbita 1,36 (1,09-1,69) EC mortalidad 1,54 (1,12-2,11)	0,81-0,88 mmol/l; Ref frente a (< 0,80 mmol/l)	Edad y sexo, IMC, PAS, PAD, eGFR, DM, historia de IAM, historia de ACV, historia de insuficiencia cardiaca, tabaquismo, consumo de alcohol, relación colesterol total/HDL y uso de diuréticos
Zhang et al., 2018. EE.UU. ¹⁰	14.353 varones y mujeres 25-74 años	Cohortes	1971-1975 28,6 años	4.667 (3.959 ECV y 708 ACV)	Mg en suero	Mortalidad CV	HR 1,45 (1,07-1,96)	≥ 1 mmol/l frente a 0,8-0,89 mmol/l; Ref	Edad, sexo, raza, IMC, AF, educación, tabaquismo, consumo de alcohol, DM, HTA y uso de suplementos de vitaminas o minerales
Ferrè et al., 2018. EE.UU. ³²	3.551 varones 3.245 no ERC 30-65 años	Cohortes	2000-2007 12,3 años	77 (62 incidencia y 24 mortalidad)	Mg en suero	Incidencia y mortalidad CV	HR 1,06 (0,72-1,57)	T3 (2,2-3,4 mg/dl); Ref frente a T1 (1,1-1,9 mg/dl)	Edad, sexo y raza, IMC, P y Ca sérico, bicarbonato, albúmina, iPTH, colesterol total y HDL, eGFR, HTA, DM y uso de diuréticos y suplementos dietéticos
Wannamethee et al., 2018. Gran Bretaña ¹¹	3.523 varones 69-79 años	Cohortes	1998-2000 15 años	268	Mg en suero	Muerte súbita	HR 0,70 (0,45-1,10)	Q5 (≥ 0,87 mmol/l) frente a Q1 (< 0,75 mmol/l; Ref)	Edad, tabaquismo, AF, clase social, IMC, DM, tratamiento antihipertensivo, eGFR HVI, consumo excesivo de alcohol y PAS
Rooney et al., 2020. EE.UU. ³³	14.446 varones y mujeres Media ± DT 54 ± 6 años	Cohortes	1987-1989 27 años	2131	Mg en suero	EC incidencia	HR 1,28 (1,11-1,47)	Q5 (≥ 1,75 mEq/l; Ref) frente a Q1 (< 1,50 mEq/l)	Edad, sexo, raza, IM, educación, AF, ingesta de etanol (g/semana), tabaquismo, DM, colesterol HDL, colesterol total, medicamentos hipolipemiantes, PAS, medicamentos antihipertensivos, eGFR y uso de terapia hormonal (solo en mujeres)

AAS: ácido acetilsalicílico; ACV: accidente cerebrovascular; AF: actividad física; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; C: cuartil; Ca: calcio; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DT: desviación típica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; EIC: enfermedad isquémica cardiaca; ERC: enfermedad renal crónica; Hb: hemoglobina; HbA1c: glucohemoglobina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; iPTH: hormona paratiroidea intacta; K: potasio; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Mg: magnesio; Na: sodio; NAD: no aporta datos; P: fósforo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; Q: quintil; Ref: referencia; RR: riesgo relativo; RT: razón de tasas; T: tercil; TGL: triglicéridos; Zn: zinc.

^a Grasas poliinsaturadas: grasas saturadas, grasas trans y colesterol en la dieta.

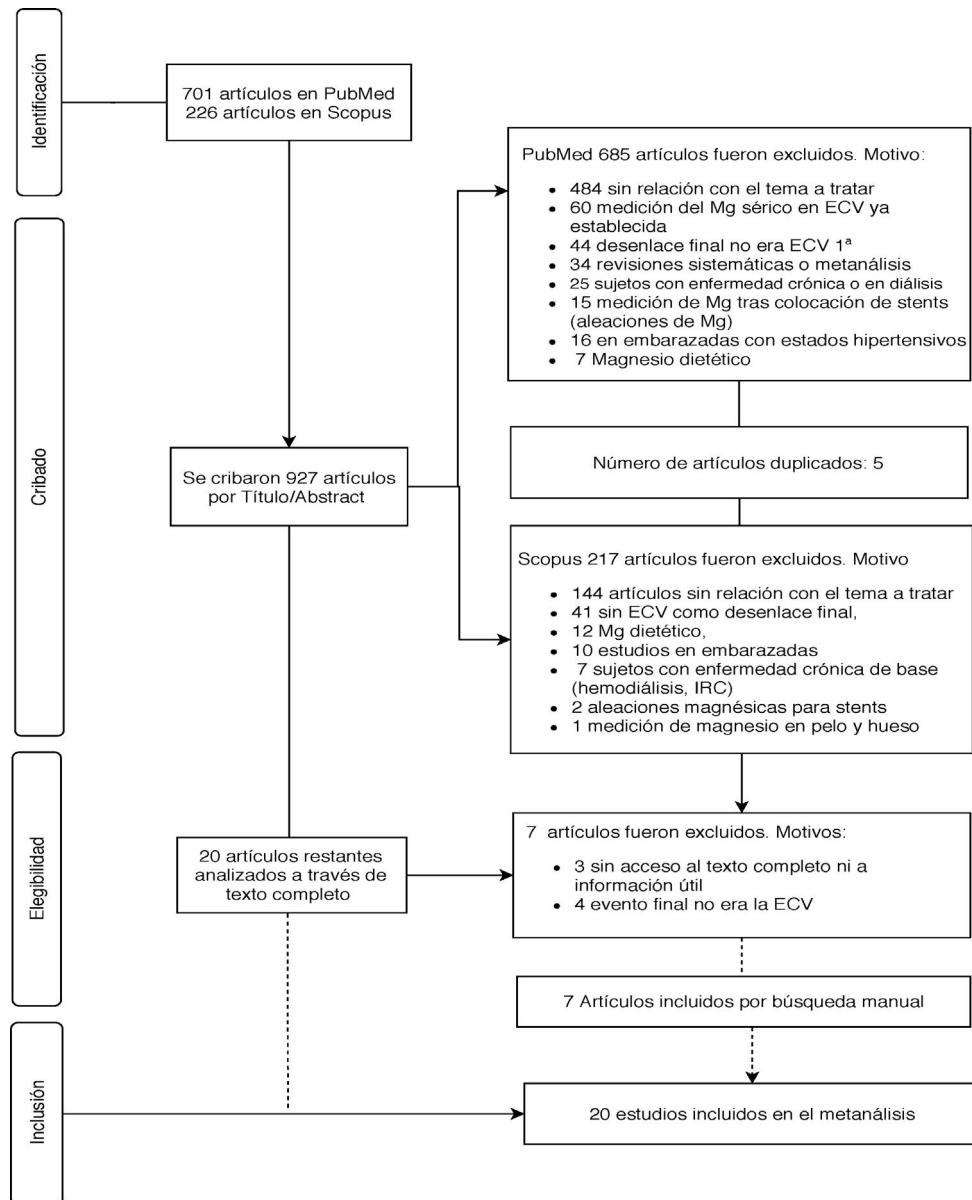


Figura 1 – Diagrama de flujo y selección de estudios.

ECV: enfermedad cardiovascular; IRC: insuficiencia renal crónica; Mg: magnesio.

plasma^{19,20,22,23}. Se extrajeron los RR y HR y los intervalos de confianza al 95% (IC95%) teniendo en cuenta las covariables mostradas en la tabla 1. Las covariables más utilizadas, además de las variables edad y sexo, fueron: índice de masa corporal, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, nivel educativo, presión arterial sistólica, dislipemia, HTA, DM, tratamiento antihipertensivo y tratamiento diurético.

Asociación entre la concentración de magnesio en sangre y enfermedad cardiovascular

Los resultados mostrados en el diagrama de bosque (fig. 2) muestran los RR separados por estudios de cohortes y casos y controles. Ambos grupos presentaron una heterogeneidad significativa moderada, siendo $I^2 = 56,4\%$ ($p = 0,001$) para el grupo de cohortes e $I^2 = 68,8\%$ ($p = 0,041$) para el de casos y controles.

Por este motivo el RR combinado que se consideró fue el calculado con el modelo de efectos aleatorios para ambos grupos, que fue $RR = 0,79$ (IC95%, 0,71-0,86) para los estudios de cohortes y $RR = 0,52$ (IC95%, 0,19-0,84) para los estudios de casos y controles. En el total de casos y controles, solo uno presentó una asociación estadísticamente significativa, y en el grupo de cohortes, 7 presentaron esta asociación.

La estimación del RR combinado para el total de estudios fue $RR = 0,76$ (IC95%, 0,68-0,84). Se obtuvo como referencia el RR calculado con el modelo de efectos aleatorios, ya que se observó una heterogeneidad $I^2 = 63,1\%$ ($p < 0,001$).

Discusión

Los resultados obtenidos en este metanálisis de 20 estudios observacionales verifican que existe una relación inversa entre

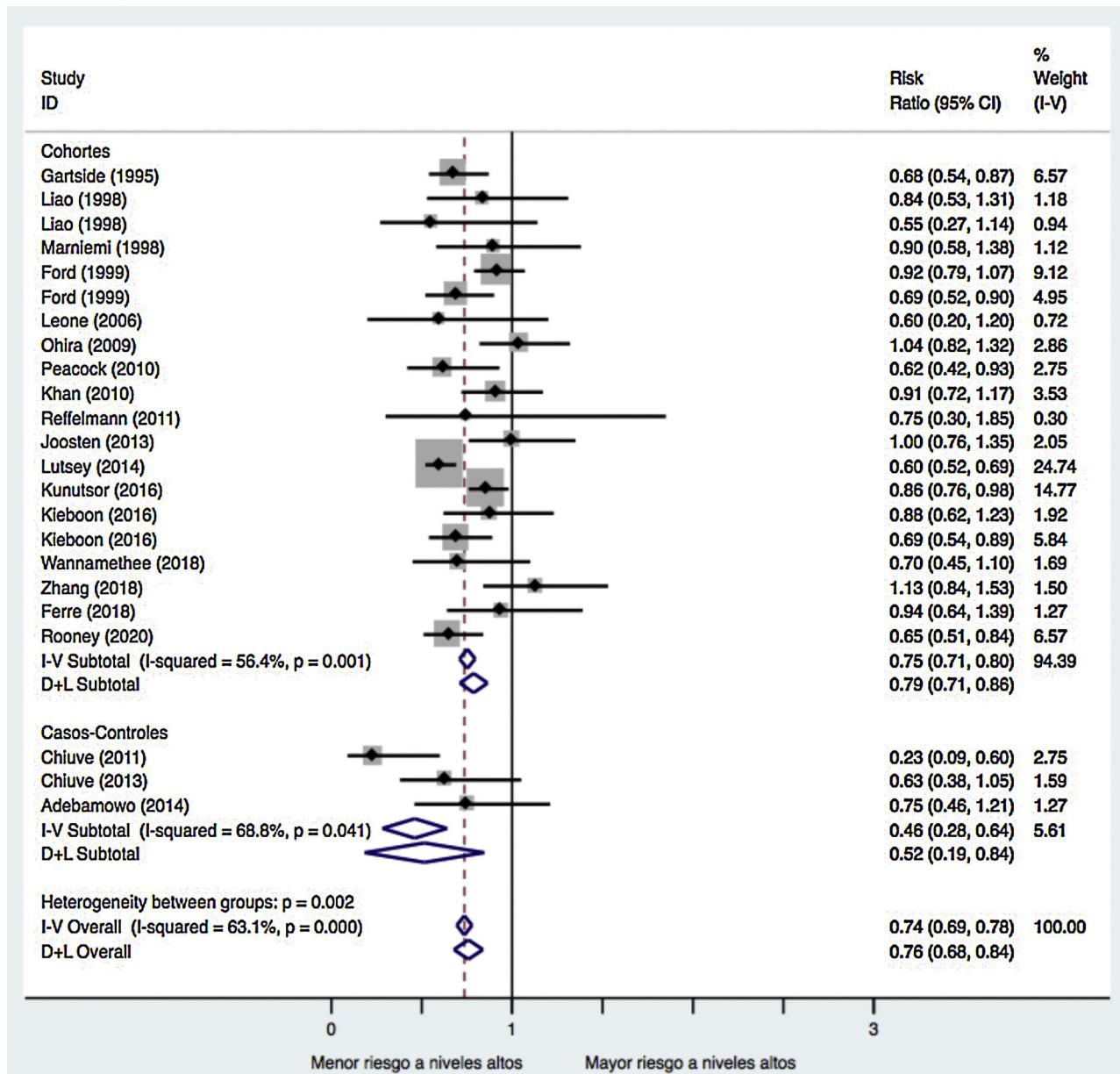


Figura 2 – Diagrama de bosque (forest plot).

Riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza (IC) al 95% para enfermedad cardiovascular (ECV) en los estudios de cohortes y casos y controles por separado y en conjunto. Las estimaciones agrupadas de RR se han obtenido por efectos fijos (I-V) y por efectos aleatorios (D+L), y se han seleccionado según la heterogeneidad entre estudios (estadístico I^2 y test Q de Cochrane). Los puntos indican los RR ajustados. Las líneas horizontales representan los IC95%. Los cuadrados sombreados representan el porcentaje de peso de cada estudio, indicado también numéricamente en la última columna. Los rombos representan los RR e IC globales ajustados tanto por modelo de efectos fijos como por modelo de efectos aleatorios.

los niveles de magnesio en sangre y el riesgo de ECV primaria. Según los resultados de este metanálisis, el riesgo cardiovascular disminuye un 24% para niveles altos de magnesio en comparación con niveles bajos.

El magnesio es un mineral esencial para el buen funcionamiento del organismo, y su mayor parte se concentra en el medio intracelular. La forma más objetiva de tener un reflejo de los niveles de magnesio en el cuerpo es su medición en suero o en plasma³⁴. Esta estimación depende sobre todo de

su absorción intestinal y su excreción renal³⁵. Múltiples estudios se han centrado en el magnesio dietético para valorar los niveles a través de cuestionarios alimentarios, lo cual conlleva sesgos de estimación³⁴. Según un estudio de 2017, con niveles de magnesio sérico por debajo de 0,85 mmol/l se puede afirmar que existe hipomagnesemia³⁶. Aun así, estas estimaciones dependen de las técnicas de detección empleadas.

El motivo por el cual el magnesio se estudia con tal atención en las últimas décadas radica en su posible relación con

el metabolismo cardiometabólico. Varias vías de actuación del magnesio podrían explicar cómo los niveles bajos de este pueden favorecer la incidencia y la mortalidad cardiovascular. Por un lado, se ha estudiado la función que tiene sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos y se ha observado que mejora la función endotelial aumentando el óxido nítrico. Esta vasodilatación actúa disminuyendo indirectamente la presión arterial³⁷ y, por consiguiente, el riesgo de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardíaca y de ACV. En un metanálisis de ensayos clínicos sobre suplementos de magnesio se demostró que hubo una reducción de 4,18 mmHg en la presión arterial sistólica y de 2,22 mmHg en la presión arterial diastólica en los pacientes que tomaron suplementos³¹. Por otra parte, el magnesio regula la entrada de calcio en las células miocárdicas bloqueando su receptor y la respuesta intracelular del mismo. Una deficiencia de magnesio se relaciona, por tanto, con trastornos de la conducción cardíaca, por aumento de ese ion calcio que no tiene quién module su acción, llevando a estados arritmogénicos³⁸.

La DM tipo 2 y los niveles de magnesio sanguíneo parecen tener igualmente una relación inversa debido al efecto proinflamatorio sistémico de este, que contribuye a la resistencia insulínica⁵. El ajuste por las covariables DM e HTA provoca en algunos estudios una atenuación que sitúa la relación entre el magnesio y la ECV en niveles no significativos. En otros, sin embargo, el magnesio actúa como una variable independiente, y dicha asociación no se ve afectada. En nuestro metanálisis, a pesar de existir esta variabilidad entre estudios se sigue obteniendo una asociación inversa estadísticamente significativa entre el magnesio y la ECV que apoya el papel independiente del magnesio.

También se ha estudiado la relación positiva del magnesio sobre la regulación de la actividad proinflamatoria, protrombótica y proaterogénica. Estas tres variables suponen la base necesaria para el desarrollo de ECV³. Los niveles bajos de magnesio en sangre contribuyen a que exista un aumento del estrés oxidativo, y es posible revertir los daños cuando los niveles vuelven a la normalidad^{3,35}.

Basándonos en los datos de un metanálisis publicado en 2019, aproximadamente del 4 al 16% de los eventos cardiovasculares totales se podrían evitar si se consiguieran los niveles de magnesio recomendados mediante la dieta. Según este trabajo, las necesidades de magnesio difieren entre sexos, por lo que las recomendaciones diarias son de 350 mg/día para varones adultos y de 300 mg/día para mujeres adultas con buen estado de salud³⁹. Entre los estudios incluidos en nuestro metanálisis, uno de ellos evidencia que existe una asociación inversa entre niveles de magnesio y la ECV únicamente en sujetos varones¹⁰, y otro de ellos sugiere una asociación más significativa en mujeres²⁴. Las diferencias entre sexos muestran resultados inconsistentes que necesitan ser aclarados.

Un tema que parece llevar a conflicto es la relación entre el magnesio y los niveles tanto de colesterol total como de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). En un estudio publicado en 2020 se demuestra una asociación directa entre los niveles de magnesio en suero y la concentración de colesterol LDL³⁵. Existen ensayos clínicos

aleatorizados que llegan a la misma conclusión⁹ y estudios prospectivos que demuestran la misma asociación, pero con el colesterol total²⁹. Sin embargo, hay estudios que ponen de manifiesto que niveles altos de magnesio disminuyen la lipoproteína de baja densidad³⁹. Estos resultados, por lo tanto, precisan investigaciones que esclarezcan una relación causal.

Fortalezas y limitaciones

Este trabajo posee fortalezas que deben mencionarse. En primer lugar, se incluyó a 345.382 participantes con un total de 18.007 eventos de incidencia y mortalidad de ECV. Los estudios elegidos para el metanálisis tienen la ventaja de ser únicamente estudios observacionales prospectivos o casos y controles que, junto con el número elevado de participantes de cada estudio y los largos períodos de seguimiento de los pacientes, proporcionan una mayor potencia estadística y favorecen una posibilidad baja de sesgos. En segundo lugar, en 2013 se publicaron dos metanálisis que relacionaban ambas variables^{7,8}. El primero en publicarse ya mostró una relación inversa entre los niveles altos de magnesio sérico y dietético y el riesgo de ECV. Incluyó 19 artículos prospectivos, 8 de ellos relacionando magnesio sérico y ECV⁸. Nuestro trabajo supone una actualización de la literatura desde entonces y la atención exclusiva a los niveles de magnesio en suero y en plasma. El otro estudio, publicado en 2013, media la asociación de ambas variables (magnesio en suero y dietético) con el riesgo de incidencia y mortalidad únicamente en enfermedad isquémica cardíaca⁷. En 2017 se publicó un metanálisis sobre el magnesio circulante y la incidencia de enfermedad coronaria y factores de riesgo para ECV: HTA y DM⁹. Este estudio, a pesar de ser bastante reciente, hace una aproximación a la ECV diferente a la que se lleva a cabo en nuestro trabajo. Muy recientemente, en el año 2020 se ha publicado un metanálisis sobre Mg sérico y enfermedad coronaria que ha analizado solo 5 estudios y presenta las mismas conclusiones que presentamos en este trabajo³².

Las posibles limitaciones de nuestro trabajo también deben tenerse en cuenta. En primer lugar, las limitaciones que comparten la mayoría de los metanálisis y revisiones sistemáticas, que es la probabilidad de no haber incluido la totalidad de los estudios publicados sobre el tema a tratar. En segundo lugar, se ha obtenido una heterogeneidad moderada entre las investigaciones, y algunas tienen mayor fuerza de evidencia que otras. Esto podría deberse a que hay estudios con pocos años de seguimiento o con un número de participantes menor, llevando a un menor número de eventos. Algunos estudios reducían la muestra a una edad, sexo e incluso razas concretas, disminuyendo así la validez externa y, por consiguiente, la extrapolación de los datos a la población general. En línea con lo anterior tenemos que resaltar dos importantes limitaciones de este trabajo. Por un lado, los eventos recogidos en los estudios que componen este metanálisis son muy heterogéneos (muerte cardiovascular, ACV, insuficiencia cardíaca u otras ECV). Por otro, los puntos de corte usados en los diferentes estudios para clasificar a los participantes como con

altos o bajos niveles de magnesio en suero fueron variables entre los estudios, ya que venían determinados por los puntos de corte de los diferentes cuantiles usados en cada uno de ellos. Lo anterior puede suponer una limitación con respecto a la generalización de nuestros resultados, aunque en términos globales nuestros resultados parecen indicar que la relación entre los niveles de magnesio y el riesgo de incidencia de ECV es inversa.

Por último, debemos mencionar otra posible limitación relacionada con las covariables para las que se ajustó cada RR y HR. Algunas de ellas, consideradas relevantes (HTA, tratamientos antihipertensivos, antidiabéticos...), podían variar de unos estudios a otros, fomentando también esa heterogeneidad. Uno de los tratamientos más prescritos a la población general son los inhibidores de la bomba de protones, que interfieren en el metabolismo del magnesio disminuyendo sus niveles y pueden llevar a un estado crónico de deficiencia magnésica⁴⁰. No ajustar para este tipo de variables podría afectar a los resultados.

A pesar de que los estudios preferibles para demostrar mayor relación causal sean los ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, el trabajo realizado aporta potencia estadística y aumento de la validez externa. A través de los estudios prospectivos y de casos y controles analizados conseguimos acercarnos más a la población general. Medir los niveles de magnesio junto a otros parámetros analíticos rutinarios podría ayudar a la prevención de la ECV primaria.

Deberían realizarse futuros ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego para obtener mayor evidencia de una posible relación causal y poder entender más específicamente los varios aspectos importantes. En primer lugar, podría ser de gran utilidad llevar a cabo estudios que diluciden cuáles serían las concentraciones óptimas de magnesio sérico y en plasma para conseguir una protección frente a la ECV. En segundo lugar, se deben esclarecer las diferencias entre sexos observadas en múltiples estudios. Por último, se deberían realizar estudios sobre la posible relación directa entre el magnesio en sangre y los niveles de colesterol total y colesterol LDL.

Conclusiones

Los hallazgos obtenidos en este metanálisis suponen una actualización de las revisiones y metanálisis ya publicados y corroboran que existe una relación inversa entre los niveles de magnesio en sangre y el riesgo de incidencia y mortalidad por ECV. Realizar futuros ensayos clínicos aleatorizados que eviencien una relación causal implicaría la posibilidad de una nueva estrategia de prevención cardiovascular primaria.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que aclarar en el siguiente trabajo.

¿Qué se sabe del tema?

- El magnesio tiene diferentes vías de actuación sobre el metabolismo cardiovascular, como son el papel que ejerce sobre el endotelio vascular, los procesos inflamatorios, el estrés oxidativo, la inhibición plaquetaria y la sensibilidad insulínica.
- Estos hallazgos han llevado a distintos estudios publicados hasta la fecha a intentar identificar la relación del magnesio con la incidencia y la mortalidad de la ECV, pero se han obtenido resultados en ocasiones no concluyentes.

¿Qué novedades aporta?

- Esta revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales longitudinales publicados hasta la fecha aporta la verificación de la asociación indirecta entre los niveles de magnesio y el riesgo de ECV.
- Supone una actualización y material complementario para los metanálisis anteriormente publicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens.* 2019;1:100005.
2. Mubagwa K, Gwanyanya A, Zakharov S, Macianskiene R. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458:73-89.
3. Maier JAM, Malpuech-Brugère C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: Implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1689:13-21.
4. Severino P, Netti L, Mariani MV, et al. Prevention of cardiovascular disease: Screening for magnesium deficiency. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/4874921>.
5. Kim DJ, Xun P, Liu K, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:2604-2610.
6. OMS. Enfermedades cardiovasculares (ECV). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
7. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Chiave SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:160-173.

8. Qu X, Jin F, Hao Y, et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8:e57720.
9. Wu J, Xun P, Tang Q, Cai W, He K. Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J.* 2017;16:60.
10. Zhang X, Xia J, del Gobbo LC, Hruby A, Dai Q, Song Y. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Clin Nutr.* 2018;37:1541–1549.
11. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2018;33:873–882.
12. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:756–764.
13. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol.* 1995;48:927–940.
14. Lee SY, Hyun YY, Lee KB, Kim H. Low serum magnesium is associated with coronary artery calcification in a Korean population at low risk for cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:1056–1061.
15. Sun X, Zhuang X, Huo M, et al. Serum magnesium and the prevalence of peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2019;282:196–201.
16. Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutr J.* 2015;15:22.
17. Gartside PS, Glueck CJ. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: The prospective NHANES I follow-up study. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:71–79.
18. Leone N, Courbon D, Ducimetiere P, Zureik M. Zinc, copper, and magnesium and risks for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality. *Epidemiology.* 2006;17:308–314.
19. Chiuve SE, Sun Q, Curhan GC, et al. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:1–9.
20. Chiuve SE, Korngold EC, Januzzi JL, Gantzer ML, Albert CM. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:253–260.
21. Marniemi J, Järvisalo J, Toikka T, Räihä I, Ahotupa M, Sourander L. Blood vitamins, mineral elements and inflammation markers as risk factors of vascular and non-vascular disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol.* 1998;27:799–807.
22. Adebamowo SN, Jiménez MC, Chiuve SE, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke.* 2014;45:2881–2886.
23. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, et al. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am Clin Nutr.* 2013;97:1299–1306.
24. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 1998;136:480–490.
25. Ford ES. Serum magnesium and ischaemic heart disease: Findings from a national sample of US adults. *Int J Epidemiol.* 1999;28:645–651.
26. Kieboom BCT, Niemeijer MN, Leening MJG, et al. Serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002707.
27. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: The Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:1035–1043.
28. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis.* 2011;219:280–284.
29. Ohira T, Peacock JM, Iso H, Chambliss LE, Rosamond WD, Folsom AR. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1437–1444.
30. Peacock JM, Ohira T, Post W, Sotoodehnia N, Rosamond W, Folsom AR. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2010;160:464–470.
31. Khan AM, Sullivan L, McCabe E, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. Lack of association between serum magnesium and the risks of hypertension and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2010;160:715–720.
32. Ferrè S, Li X, Adams-Huet B, et al. Association of serum magnesium with all-cause mortality in patients with and without chronic kidney disease in the Dallas Heart Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1389–1396.
33. Rooney MR, Alonso A, Folsom AR, et al. Serum magnesium and the incidence of coronary artery disease over a median 27 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020;111:52–60.
34. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients.* 2018;10:1–23.
35. Barragán R, Llopis J, Portolés O, et al. Influence of demographic and lifestyle variables on plasma magnesium concentrations and their associations with cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Nutrients.* 2020;12:1018.
36. Costello RB, Nielsen F. Interpreting magnesium status to enhance clinical care: Key indicators. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20:504–511.
37. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens.* 2011;13:843–847.
38. Klevay LM, Milne DB. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:550–554.
39. Zhao L, Hu M, Yang L, et al. Quantitative association between serum/dietary magnesium and cardiovascular disease/coronary heart disease risk: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74:516–527.
40. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9.