

# Suplemento de magnesio y ácido málico para fibromialgia

Isadora Ferreira<sup>a,b</sup>, Ángela Ortigoza<sup>b,c</sup>, Philippa Moore<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

<sup>b</sup> Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Pontifícia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

\*Autor corresponsal moore@uc.cl

**Citación** Ferreira I, Ortigoza A, Moore P. Magnesium and malic acid supplement for fibromyalgia. *Medwave* 2019;19(4):e7632

**Doi** 10.5867/medwave.2019.04.7632

**Fecha de envío** 30/6/2018

**Fecha de aceptación** 11/2/2019

**Fecha de publicación** 28/5/2019

**Origen** Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

**Tipo de revisión** Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

**Declaración de conflictos de intereses** Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

**Palabras clave** Fibromyalgia, magnesium, malic acid, Epistemonikos, GRADE

## Resumen

### Introducción

La fibromialgia es una condición reumática no articular caracterizada por distintos síntomas, donde destacan principalmente el dolor, sensibilidad muscular, fatiga, insomnio, rigidez matinal, depresión y disminución de la funcionalidad cotidiana. Aún no existe claridad respecto de su etiología, pero se ha planteado que la deficiencia de elementos tales como el magnesio podría tener un rol tanto en la fisiopatología de la fibromialgia como también contribuir a sus síntomas clínicos.

### Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

### Resultados y conclusiones

Identificamos siete revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 11 estudios primarios, de los cuales solo uno corresponde a un ensayo aleatorizado. Concluimos que el uso de magnesio y ácido málico en pacientes con fibromialgia tiene poco o nulo impacto en dolor y en los síntomas depresivos.

## Problema

La fibromialgia es una condición reumática no articular caracterizada por distintos síntomas donde destacan principalmente el dolor, sensibilidad muscular, fatiga, insomnio, rigidez matinal, depresión y disminución de la funcionalidad cotidiana. La fibromialgia tiene una elevada incidencia global (0,5-5%), afectando principalmente a mujeres y personas de mediana edad<sup>1</sup>.

Si bien las investigaciones respecto de esta enfermedad han aumentado, aun no existe claridad respecto de su etiología, pero se cree que síntomas como el dolor estaría probablemente generado por mecanismos nociceptivos y neurogénicos. El dolor periférico se agudiza a nivel espinal a partir de una combinación de sensibilización central (hiperexcitabilidad) y de una falla en el control inhibitorio descendente<sup>2</sup>.

El magnesio está involucrado en la modulación de la contracción muscular y en la regulación de muchas reacciones enzimáticas involucradas en el metabolismo energético, en la transmisión de señales y en la actividad cerebral; además, al ser un elemento traza, tiene un rol considerable en la síntesis de ATP y en la adecuación del metabolismo muscular lo que podría influir en la fisiopatología de la fibromialgia y contribuir en la disminución de sus síntomas clínicos. Por otra parte, el ácido málico igualmente parece tener un importante rol en la síntesis de ATP por contribuir a la integridad de la membrana mitocondrial, la respiración mitocondrial y la fosforilación oxidativa<sup>3</sup>. Debido a esto, se ha propuesto el uso de magnesio y ácido málico como alternativa terapéutica en fibromialgia.

## Mensajes clave

- El uso de magnesio y ácido málico en pacientes con fibromialgia tiene poco o nulo impacto en dolor y en los síntomas depresivos.

## Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos siete revisiones sistemáticas<sup>4-10</sup> que incluyeron 11 estudios primarios<sup>3,11-20</sup> de los cuales, solo uno corresponde a un ensayo aleatorizado<sup>11</sup>.</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basa en el ensayo<sup>11</sup>, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>El ensayo<sup>11</sup> incluyó pacientes diagnosticados con fibromialgia a través de la guía clínica de 1990 de <i>American College of Rheumatology</i>.</p> <p>Los participantes cesaron el uso de todos los medicamentos que ocupaban para fibromialgia dos semanas antes de empezar el estudio.</p> <p>El promedio de edad de los participantes fue de 49 años.</p> <p>Un 87,5% de los participantes eran mujeres.</p> <p>No hubo criterios de exclusión explicitados.</p> <p>No se obtuvo mayor información sobre los pacientes desde las revisiones sistemáticas, como severidad de fibromialgia o niveles plasmáticos de magnesio y ácido málico.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Un ensayo<sup>11</sup> evaluó intervención con Super Malic (200 mg ácido málico + 50mg magnesio), 3 pastillas via oral 2 veces al día por 4 semanas.</p> <p>El ensayo comparó contra placebo, 3 pastillas via oral 2 veces al día por 4 semanas.</p> <p>Los participantes ocuparon el medicamento del estudio y el placebo por cuatro semanas, con un período intermedio de dos semanas sin ninguna medicación.</p> <p>Después del ensayo doble-ciego, los participantes pasaron otras dos semanas sin ninguna medicación y entonces fueron designados para ocupar el medicamento del estudio por seis meses como parte de un estudio abierto.</p>

## Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor (medido en una Escala Visual Análoga (EVA) de 10 puntos)</li> <li>• Índice de puntos gatillo (suma de severidad de gatillo en 18 puntos gatillo)</li> <li>• Promedio de puntos gatillo (media de gatillo en 18 puntos gatillo medido en algómetro de presión)</li> <li>• Estado físico (medido en la escala <i>Health Assessment Questionnaire</i>)</li> <li>• Depresión (medido en la escala <i>Centre for Epidemiologic Studies-Depression Scale</i>)</li> <li>• Estado psicológico a través de respuestas a eventos cotidianos (medido en la escala <i>Hassle Scale score</i>)</li> <li>• Efectos adversos fueron auto-reportados por los participantes diariamente.</li> </ul> <p>Los desenlaces fueron evaluados en la semana 0, en la semana 4, en la semana 6, en la semana 10 y en la semana 12.</p>
--	---

\* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de magnesio y ácido málico está basada en un ensayo aleatorizado que incluyó 24 pacientes<sup>11</sup>.

Este ensayo<sup>11</sup> midió los desenlaces dolor (24 pacientes) y depresión (24 pacientes). El desenlace funcionalidad no fue analizado por ninguna de las revisiones sistemáticas identificadas.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de magnesio y ácido málico en pacientes con fibromialgia tiene poco o nulo efecto en el dolor (certeza de la evidencia alta).
- El uso de magnesio y ácido málico en pacientes con fibromialgia tiene poco o nulo impacto en depresión (certeza de la evidencia alta).

<b>Magnesio y ácido málico para fibromialgia</b>			
<b>Pacientes</b>	Fibromialgia		
<b>Intervención</b>	Suplemento de magnesio y ácido málico		
<b>Comparación</b>	Placebo		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN magnesio y ácido málico	CON magnesio y ácido málico	
Dolor (EVA**)	7 puntos	6,8 puntos	⊕⊕⊕○ <sup>1,2</sup> Moderada
	DM: 0,14 puntos menos (Margen de error: 0,51 menos a 0,23 más)		
Depresión (CES-D***)	21 puntos	18 puntos	⊕⊕⊕⊕ <sup>1</sup> Alta
	DM: ,8 puntos menos (Margen de error: 1,65 a 3,95 menos)		
Funcionalidad	El desenlace funcionalidad no fue medido o reportado.		--

GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).  
Margen de error: Intervalo de confianza del 95%  
DM: Diferencia de medias.

\*El efecto **SIN magnesio y ácido málico** está basado en el promedio del grupo control del estudio. El efecto **CON magnesio y ácido málico** está basado en la diferencia de medias (y su margen de error)  
\*\*Dolor medido en escala visual análoga (EVA) de 0 a 10 puntos, donde menos puntaje es menos dolor.  
\*\*\*Depresión medido en *Center for Epidemiologic Studies- Depression* (CES-D), donde menos puntaje es menor sintomatología depresiva, que consiste en una escala de 20 ítem de 0-3 puntos cada uno.

<sup>1</sup> Se decidió no disminuir por riesgo de sesgo, ya que la ausencia de éste reforzaría la conclusión de no efecto.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

## Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

## Otras consideraciones para la toma de decisión

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica de manera amplia a pacientes diagnosticados con fibromialgia. La limitada evidencia disponible no permite clarificar si existe algún grupo que se beneficie, por ejemplo, aquellos con mayor severidad.

Cabe destacar que el ensayo analizado evalúa una intervención de magnesio y ácido málico, por lo que no se puede atribuir el efecto solamente a una de las sustancias. No obstante, ya que impresiona no existir beneficio, se podría inferirse que esto es extensible a ambas intervenciones por separado.

Esta evidencia no se aplica a pacientes con síndrome de fatiga crónica, ya que en general se entiende que la etiología, fisiología y clínica de ambas enfermedades pudiesen tener respuesta diferente a las intervenciones farmacológicas.

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces incluidos en la tabla de resumen de resultados son, según los autores, aquellos clínicamente críticos para la toma de decisión. Esto en general coincide con lo reportado por las revisiones sistemáticas.

Respecto al desenlace efectos adversos, en el ensayo [11], 13 de 24 pacientes reportaron efectos adversos, pero ninguno fue atribuido a magnesio o ácido málico.

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Según la evidencia presentada, actualmente el uso de magnesio y ácido málico no tiene algún beneficio conocido por lo cual el balance riesgo/beneficio es desfavorable.

Es importante considerar que los hallazgos de niveles bajos de magnesio y ácido málico en fibromialgia mediante estudios observacionales sólo muestran una asociación sin capacidad de entregar una lógica causa-efecto. Por ende, es una hipótesis que suplementar magnesio y ácido málico para normalizar estos niveles pudiese tener impacto clínico. Según la evidencia presentada en este resumen, esto no se cumpliría.

Entre sus efectos adversos descritos están los mareos, el dolor abdominal, la diarrea y la hipotensión postural.

## Consideraciones de recursos

Pese a ser un suplemento vitamínico/mineral, su costo no es menor, lo cual sumado a la ausencia de un beneficio probado, hacen que balance costo/beneficio sea desfavorable.

## Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Enfrentados a la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los pacientes y tratantes debieran inclinarse en contra de la utilización de magnesio y ácido málico para el tratamiento adyuvante de fibromialgia, por la ausencia de un efecto beneficioso demostrado.

Sin embargo, actualmente existe una visión positiva de los suplementos naturales, por lo cual pudiese existir pacientes y médicos que podrían inclinarse por su utilización. En estos casos es importante informarles sobre las limitaciones y conclusiones de la evidencia existente.

## Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen coinciden con las de la mayoría de las revisiones sistemáticas analizadas.

La guía de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) de 2016<sup>21</sup> no incluye el magnesio ni el ácido málico como opciones terapéuticas en el tratamiento adyuvante de la fibromialgia.

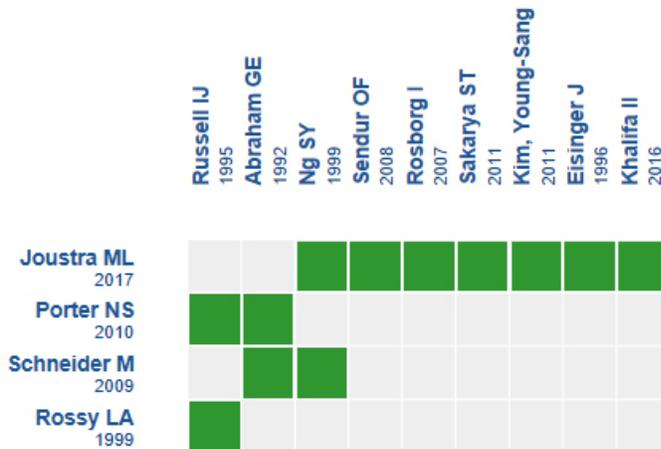
## ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad de que futura evidencia modifique las conclusiones de este resumen es baja, debido a la certidumbre existente sobre los beneficios.

No se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos aleatorizados en curso en la plataforma PROSPERO ni en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud respectivamente.

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Magnesio y ácido málico para fibromialgia](#).

## Referencias

1. White KP, Harth M. Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2001 Aug;5(4):320-9. | PubMed |
2. Lidbeck J. Central hyperexcitability in chronic musculoskeletal pain: A conceptual breakthrough with multiple clinical implications. *Pain Research & Management.* 2002;7(2):81-92.
3. Abraham GE, Flechas JD, Yunus MB, Raman KIUP, Raman KK, Wolfe, et al. Management of Fibromyalgia: Rationale for the Use of Magnesium and Malic Acid. *Journal of Nutritional Medicine.* 1992;3(1):49-59.
4. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, Bakker SJL, Rosmalen JGM. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Apr 28;12(4):e0176631. | CrossRef | PubMed | PMC |
5. Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med.* 2010 Mar;16(3):235-49. | CrossRef | PubMed |
6. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther.* 2009 Jan;32(1):25-40. | CrossRef | PubMed |
7. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 19;2:CD010585. | CrossRef | PubMed |
8. Langhorst J, Häuser W, Bernardy K, Lucius H, Settan M, Winkelmann A, Musial F; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. [Complementary and alternative therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz.* 2012 Jun;26(3):311-7. | CrossRef | PubMed |
9. Ildcraft LC, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003 Aug;17(4):667-83. | PubMed |

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

[www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)

10. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, Hewett JE, Johnson JC. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med.* 1999 Spring;21(2):180-91. | PubMed |
11. Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* 1995 May;22(5):953-8. | PubMed |
12. Ng SY. Hair calcium and magnesium levels in patients with fibromyalgia: a case center study. *J Manipulative Physiol Ther.* 1999 Nov-Dec;22(9):586-93. | PubMed |
13. Kim, Young-Sang, Kim, Kwang-Min, Lee, Duck-Joo, et al. Women with Fibromyalgia Have Lower Levels of Calcium, Magnesium, Iron and Manganese in Hair Mineral Analysis. *Journal of Korean Medical Science.* 2011;26(10).
14. Sendur OF, Tastaban E, Turan Y, Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2008 Sep;28(11):1117-21. | CrossRef | PubMed |
15. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, Fabbri L, Schmid L, Palego L, Giacomelli C, Rossi A, Giusti L, De Feo F, Giuliano T, Mascia G, Bombardieri S, Lucacchini A. ATP, calcium and magnesium levels in platelets of patients with primary fibromyalgia. *Clin Biochem.* 2008 Sep;41(13):1084-90. | CrossRef | PubMed |
16. Khalifa II, Hassan MF, AL-Deri SM, Gorial FI. Determination of Some Essential & Non-Essential Metals in Patients with Fibromyalgia Syndrome (FMS). *IJPSR.* 2016;8(5):306-311.
17. Eisinger J, Gandolfo C, Zakarian H, Ayavou T. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain.* 1997;5(4):5-15.
18. Eisinger J, Zakarian H, Pouly E, Plantamura A, Ayavou T. Protein peroxidation, magnesium deficiency and fibromyalgia. *Magnes Res.* 1996 Dec;9(4):313-6. | PubMed |
19. Sakarya ST, Akyol Y, Bedir A, Canturk F. The relationship between serum antioxidant vitamins, magnesium levels, and clinical parameters in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011 Aug;30(8):1039-43. | CrossRef | PubMed | PMC |
20. Rosborg I, Hyllén E, Lidbeck J, Nihlgård B, Gerhardsson L. Trace element pattern in patients with fibromyalgia. *Sci Total Environ.* 2007 Oct 15;385(1-3):20-7. | PubMed |
21. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):318-328. | CrossRef |

#### Correspondencia a

Centro Evidencia UC  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Diagonal Paraguay 476  
Santiago  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.