

ARTÍCULO ORIGINAL

# EFECTO DEL CALCIO Y DEL MAGNESIO SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL DE RATAS HIPERTENSAS ESPONTÁNEAS

GUIDO ULATE MONTERO\*

**RESUMEN**

*En este trabajo se investigó la influencia de las cantidades ingeridas de Calcio (Ca) y Magnesio (Mg) sobre el desarrollo de la hipertensión arterial en las ratas hipertensas espontáneas (SHR).*

*Por un período de tres meses, un total de cuarenta ratas machos y de cinco semanas de edad, fueron alimentadas con dietas que variaron en el contenido de Ca y Mg. Durante este período se les registró, por medio de un método indirecto, la presión arterial (PA), cada dos semanas.*

*En los primeros dos meses, las cifras de PA aumentaron. Luego, los niveles se estabilizaron entre 195 y 205 mmHg.*

*En ningún momento hubo diferencias estadísticamente significativas (ANDEVA) entre las cifras de PA sistólica de los diferentes grupos. Las ratas alimentadas con una dieta rica en Ca y Mg presentaron un peso menor ( $p < 0.01$ ) que el resto de los animales.*

*En consecuencia, se concluye que las cantidades ingeridas de Ca y Mg influyen poco sobre la evolución de las cifras de PA sistólica en SHR.*

*Palabras clave: Hipertensión arterial, calcio, magnesio, ratas hipertensas espontáneas, nutrición.*

**SUMMARY**

*The effect of dietary calcium (Ca) and magnesium (Mg) on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats (SHR) was investigated.*

*During a three month follow up period, forty rats, all males and five weeks old, were fed with different Ca and Mg dietary contents. Blood pressure (BP) was measured biweekly using a tail cuff method.*

*The systolic BP levels increased during the first two months, then they stabilized between 195 and 205 mmHg.*

*There were not significant differences between the systolic BP of the five groups (ANOVA). The rats fed with high diet contents of Ca and Mg had lower weight than the rest of the animals ( $p < 0.01$ ).*

*Even though the dietary contents of Ca and Mg have an influence on body weight, these results suggest that they don't influence the BP levels of the SHR.*

**Key words: arterial hipertensión, calcium, magnesium, spontaneously hipertensive rats, nutrition.**

\* Departamento de Fisiología  
Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

## INTRODUCCIÓN

Es muy probable que la hipertensión arterial (HTA) sea la enfermedad crónica más frecuente en el mundo actual. Aparentemente, en la mayoría de los países, más del 10% de la población sufre de este mal (1). Debido a las similitudes fisiopatológicas existentes entre los humanos con hipertensión esencial y las ratas hipertensas espontáneas, (SHR) este modelo animal ha sido considerado adecuado para el estudio de esta patología humana (2).

Desde hace ya dos décadas, se ha discutido el posible papel de los cationes divalentes en la génesis de la hipertensión esencial. Por ejemplo, con respecto al calcio, se ha descrito tanto una relación proporcional (3) como inversamente proporcional (4) entre el calcio sérico y los niveles de presión arterial. Posteriormente, nuevos estudios han tratado de relacionar el papel del calcio en la hipertensión esencial con los niveles de actividad de la renina plasmática (5). Algunos autores como Ishitobi (6), han encontrado hipocalcemia en las ratas hipertensas espontáneas asociada a una hiper calciuria.

El papel del magnesio en el desarrollo de la hipertensión ha sido, también, controversial. Algunos autores han encontrado niveles séricos de magnesio altos, bajos o normales en pacientes hipertensos (7). Altura et al (8) describieron una importante relación entre una pobre ingesta de magnesio y el desarrollo de hipertensión arterial en ratas.

En cuanto a la relación entre el calcio y el magnesio, clásicamente se ha dicho que, al disminuir la concentración de magnesio extracelular, se aumenta el calcio intracelular en los vasos sanguíneos, lo que lleva a un aumento de resistencias periféricas (8).

Más recientemente, se ha hablado de una posible acción del magnesio sobre la bomba de  $\text{Na}^+\text{K}^+$ , que también llevaría a un aumento del calcio intracelular. Sin embargo, es muy discutida la acción que el calcio extracelular pueda tener sobre el calcio intracelular y, por ende, sobre las resistencias periféricas, acción que podría explicar el efecto hipotensor de una ingesta alta de calcio. (9)

De lo anterior se desprende la necesidad de revisar las interacciones del calcio con el magnesio en la producción de la hipertensión arterial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la muestra se incluyeron cuarenta ratas hipertensas espontáneas machos de cinco semanas de edad, del bioterio de la Universidad de Costa Rica. Este total fue dividido en cinco grupos y cada grupo constó de ocho individuos. El primero constituyó el grupo control y fue alimentado con una dieta regular con un contenido de calcio aproximadamente del 2% y de magnesio del 0,5%; el segundo grupo recibió una dieta pobre en calcio (0,7%) y pobre en magnesio (0,2%); el tercer grupo tuvo una dieta pobre en calcio (0,7%) y rica en magnesio (0,8%); el cuarto grupo recibió una dieta rica en calcio (3,8%) y pobre en magnesio (0,2%) y la dieta del quinto grupo fue rica en calcio (3,8%) y rica en magnesio (0,8%). Los porcentajes de proteína cruda, extracto etéreo, fibra cruda, sodio y potasio fueron semejantes en las cinco dietas (cuadro 1).

Los animales fueron distribuidos al azar en cada grupo.

Durante el experimento, cada animal fue aislado en una caja de 34 x 30 x 20 cm. Todos recibieron el alimento (10 g/día durante el primer mes y 15



Cuadro 1  
**Porcentajes contenidos de calcio y magnesio,  
 en las diferentes dietas <sup>(1)</sup>**

	Calcio (%)	Magnesio (%)
Dieta control	2.00	0.51
Dieta baja en Ca++ y Mg++	0.70	0.20
Dieta baja en Ca++ y rica en Mg++	0.70	0.80
Dieta rica en Ca++ y baja en Mg++	3.80	0.19
Dieta rica en Ca++ y Mg++	3.80	0.84

<sup>(1)</sup> Mediciones realizadas en el LANA

g/día por el resto del tiempo) y agua desionizada (30 cc/día), a la misma hora cada día.

Los animales tuvieron un seguimiento por un período de cuatro meses. Durante este lapso se les controló el peso corporal y la presión arterial, cada dos semanas. Al final del período de seguimiento, los animales fueron sacrificados y se tomó una muestra de sangre de 2 ml por cardiopunción para medir los niveles de calcio y magnesio plasmáticos.

El alimento de las ratas fue preparado en el Bioterio del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), de acuerdo con las fórmulas descritas para cada grupo. El contenido de calcio y magnesio en las fórmulas fue corroborado por un análisis realizado en el Laboratorio de Nutrición Animal de la Universidad de Costa Rica (LANA).

La presión arterial fue tomada en la cola de las ratas, por medio de un electro-esfigmomanómetro (Narco, modelo PE-300) y un sensor digitálico (Narco, modelo 705-0022) para registrar el pulso, ambos conectados a un polígrafo fisiológico (Physiograph, Narco Bio-system Inc.)

Las mediciones de niveles de calcio y magnesio plasmáticos se realizaron por medio de espectrofotometría de absorción atómica, en el LANA.

Los resultados fueron sometidos a un análisis de varianza (ANDEVA) y a una "t de student" cuando los datos lo requirieron.

## RESULTADOS

Los niveles plasmáticos de calcio y magnesio se muestran en el Cuadro 2. Los animales del grupo 4 desarrollaron la calcemia más alta (13,57±1,02 mg/dl) y los del grupo 3 la más baja (11,55-1,30 mg/dl). La mayor magnesemia fue presentada por las ratas del grupo 3 (3,57±0,52 mg/dl) y la menor por las del grupo 2(2,91±0,55 mg/dl). Estos resultados se ajustan a las características de las dietas consumidas. Sin embargo, un mismo contenido de calcio o de magnesio en la dieta, produjo diferentes niveles plasmáticos de estos iones, razón por la cual los resultados obtenidos no mostraron una diferencia estadística.

Cuadro 2  
**Promedios ± D.E. de calcemias y magnesemias,  
 según alimentación recibida <sup>(1)</sup>**

	Calcemia (mg/dl)	Magnesemia (mg/dl)
Grupo 1	11,90 ± 1,92	2,94 ± 0,69
Grupo 2	12,15 ± 1,17	2,91 ± 0,55
Grupo 3	11,55 ± 1,30	3,57 ± 0,52
Grupo 4	13,57 ± 1,02	3,09 ± 0,58
Grupo 5	12,08 ± 2,15	3,25 ± 0,51
ANDEVA entre los 5 grupos	p= 0,179	p= 0,254

<sup>(1)</sup> Mediciones realizadas en el LANA

**Cuadro 3**  
**Peso corporal promedio (gramos) de las ratas hipertensas espontáneas,**  
**según edad (días) y alimentación recibida**

Edad días	Grupo 1 n = 8	Grupo 2 n = 8	Grupo 3 n = 8	Grupo 4 n = 8	Grupo 5 n = 8	valor de p <sup>a</sup>
35	79.00 ± 9.61	79.12 ± 12.67	77.87 ± 8.67	79.25 ± 11.18	73.50 ± 7.95	0.764
50	138.50 ± 17.68	157.75 <sup>b</sup> ± 7.83	130.87 ± 20.62	134.62 ± 14.16	107.37 <sup>b</sup> ± 17.67	1.772 x 10 <sup>-5</sup>
65	176.00 ± 15.20	189.50 ± 10.80	164.37 ± 26.19	173.50 ± 14.30	138.62 <sup>b</sup> ± 7.09	6.34 x 10 <sup>-6</sup>
80	204.37 ± 17.85	217.50 ± 12.11	192.00 ± 28.12	196.37 ± 12.86	163.62 <sup>b</sup> ± 11.24	1.314 x 10 <sup>-5</sup>
95	227.25 ± 16.99	238.50 ± 10.23	209.75 ± 32.61	220.37 ± 9.62	186.75 <sup>b</sup> ± 9.68	2.85 x 10 <sup>-5</sup>
110	238.12 ± 24.86	249.62 ± 15.87	232.12 ± 20.11	232.50 ± 17.39	208.87 <sup>b</sup> ± 14.66	2.94 x 10 <sup>-3</sup>
125	245.50 ± 19.15	259.62 ± 10.47	249.14 ± 8.11	246.75 ± 10.57	217.00 <sup>b</sup> ± 14.79	5.960 x 10 <sup>-6</sup>
140	255.87 ± 21.74	268.75 ± 12.81	255.43 ± 19.86	243.50 ± 14.93	228.37 <sup>b</sup> ± 15.94	7.653 x 10 <sup>-4</sup>
155	263.37 ± 19.55	272.25 ± 12.60	250.33 ± 17.87	256.87 ± 15.26	237.37 <sup>b</sup> ± 16.51	2.596 x 10 <sup>-5</sup>

<sup>a</sup> El valor de p se calculó mediante un análisis de varianza entre los cinco grupos.  
<sup>b</sup> Peso corporal promedio significativamente diferente del grupo control (p 0,01)

camente significativa cuando se analizaron por medio de un ANDEVA.

Se utilizó el peso como parámetro para evaluar el desarrollo de los animales (Cuadro 3). Todos los animales aumentaron de peso conforme fueron madurando. Al inicio del estudio, y con una edad de 35 días, los animales presentaron un peso promedio de 77,75±0,02g. Al finalizar la investigación, con una edad promedio de 155 días (5 meses), las ratas pesaban 256,04±16,36 g. A pesar de que no hubo una diferencia significativa entre los pesos iniciales de cada grupo, los animales del grupo 5 presentaron, en todo momento, un peso menor (p<0,01).

Las cifras de presión arterial aumentaron con el desarrollo de las ratas y alcanzaron las máximas lecturas durante la tercera toma (3 meses de edad). Luego, y durante el resto del estudio, la presión se mantuvo alta y estable, en el rango de 195 mmHg a 205 mmHg (cuadro 4).

Sin embargo, el punto más importante fue que en ningún momento se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las cifras de presiones sistólicas de los cinco grupos, a pesar de las diferencias de peso que presentaban las ratas del grupo 5.

Cuadro 4						
Presión arterial sistólica, promedio (mmHg) de las ratas hipertensas espontáneas, según edad (días) y alimentación recibida.						
Edad días	Grupo 1 n = 8	Grupo 2 n = 8	Grupo 3 n = 8	Grupo 4 n = 8	Grupo 5 n = 8	valor de p <sup>a</sup>
65	155.84 ± 17.91	156.69 ± 21.20	159.25 ± 21.25	155.37 ± 19.03	149.70 ± 23.23	0.917
80	194.18 ± 20.28	199.97 ± 18.71	178.57 ± 28.85	195.41 ± 16.68	179.22 ± 28.20	0.233
95	206.31 ± 12.15	214.96 ± 12.59	218.60 ± 17.32	207.31 ± 17.06	201.07 ± 23.74	0.268
110	193.02 ± 12.13	197.89 ± 17.00	190.32 ± 14.40	195.80 ± 17.81	195.65 ± 22.51	0.91
125	200.91 ± 10.33	208.38 ± 14.90	209.37 ± 12.06	205.14 ± 25.92	191.77 ± 16.53	0.267
140	201.80 ± 17.06	200.24 ± 17.17	189.95 ± 11.87	183.75 ± 11.32	200.18 ± 21.28	0.153
155	197.61 ± 14.85	207.04 ± 14.17	204.58 ± 17.83	207.12 ± 9.88	205.88 ± 18.82	0.710

a El valor de p se calculó mediante un análisis de varianza entre los cinco grupos

## DISCUSIÓN

Aunque frecuentemente se estudia la influencia sobre la presión arterial de los diferentes nutrientes aisladamente, se debe reconocer la importancia de las interacciones que se presentan entre los componentes de una dieta. Específicamente, en este trabajo se estudió la interacción entre el calcio y el magnesio.

Mediante las dietas administradas, se logró producir cambios en los niveles plasmáticos totales de los dos iones. Sin embargo, una primera observación de nuestro trabajo indica que, a pesar de una ingesta semejante de calcio, es la cantidad ingerida de magnesio la determinante del nivel alcanzado de calcemia. Se sabe que el exceso de magnesio en la dieta inhibe la absorción intestinal de calcio (10), hecho que podría explicar el hallazgo anterior.

Por otro lado, cabe esperar que los animales alimentados en dietas pobres en calcio presenten aumento de sus niveles plasmáticos de PTH, hecho que conllevaría a un incremento en la reabsorción tubular renal de magnesio. La importante diferencia en peso ponderal presentada por las ratas alimentadas con la dieta rica en calcio y magnesio, podría deberse a la ingesta disminuida de alimento por estos animales, probablemente por ser poco apetecido por ellos. No obstante, existen reportes que demuestran la influencia de la cantidad ingerida de calcio, sobre la modificación del peso y de la presión arterial (11, 12). Las ratas de este grupo no presentaron una disminución, estadísticamente significativa, de los niveles de presión arterial sistólica. Esta situación podría implicar un posible efecto hipotensor por bajo peso corporal, el cual fue contrarrestado por una ingesta alta de calcio y magnesio, en forma combinada o aisladamente.



Discutiremos por último el objetivo primordial de este trabajo. Como ya se anotó en la sección anterior, no se encontró ninguna diferencia significativa entre las cifras de presión arterial sistólica de los cinco grupos. Este hallazgo merece varios comentarios. Parece ser que ninguno de los dos iones tiene una influencia directa y clara sobre el desarrollo de la hipertensión arterial de las SHR. Tampoco parece ser, que alguno de los iones modifique los niveles de presión arterial por interactuar con el otro. Al respecto, diferimos de varios trabajos publicados (3, 4, 7, 8) y coincidimos parcialmente con otros (13, 14). Creemos que ello se debe a los distintos diseños experimentales que se han utilizado. Probablemente son muchos los parámetros que deben considerarse, incluyendo sexo, raza, modelo de hipertensión, niveles hormonales, actividad de renina plasmática, cantidades ingeridas de los iones estudiados, la relación entre ellos y la estandarización de los otros componentes de la dieta. De todos estos parámetros, probablemente la principal diferencia se deba a las cantidades ingeridas de los iones. Al respecto, debemos decir que las concentraciones que utilizamos en las "dietas deficientes", podrían estar muy cerca de los valores normales y que por ello no encontramos diferencias significativas. Sin embargo, las "dietas excesivas" que utilizamos tampoco demostraron ninguna influencia sobre el desarrollo de la hipertensión esencial ni sobre los niveles de presión arterial.

De lo antes expuesto y conociendo que las SHR representan un buen modelo para el estudio de la HTA esencial humana, la conclusión a la que podemos llegar es que la evolución de las cifras de presión arterial sistólica en este tipo de hipertensión, parece estar poco determinada por los porcentajes de calcio y magnesio contenidos en las dietas utilizadas en este estudio a pesar de que éstos sí influyeron sobre el peso corporal total de los animales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lovenberg W. The importance of rat models in hypertension research. *J Hypertens* 4 (Suppl 3): S3-S6, 1986.
2. Frohlich ED. Is the spontaneously hypertensive rat a model for human hypertension? *J Hypertens* 4(Suppl 3): S15-S19, 1986.
3. Kesteloot H, Geboers, J Calcium and blood pressure. *Lancet* 1:813-815, 1982.
4. McCarron DA, Morris CD, Cole C. Dietary calcium in human hypertension *Science* 217:267-269, 1982
5. Resneck LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman, MH. Divalent cations in essential hypertension. *N Engl J Med* 309:888-891, 1983.
6. Ishitobi K, Horie, R, Yamori Y, Sosaki F. Calcium and phosphorus metabolism in the development of severe hypertension in rats. *J Hypertens* 4 (suppl 3) S283-S285, 1986.
7. Hsu Ch, H Yang C, Patel S, Young E. Magnesium metabolism in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 4(suppl 3): S295-S297, 1986.
8. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A. Magnesium deficiency and hypertension correlation between magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ. *Science* 223:1315-1317, 1984.
9. Van Brumen C, Cauvin C, Johns A, Leijten P, Yamamoto H. Ca++ regulation of vascular smooth muscle. *Federation Proc.* 45:2746-2751, 1986.
10. Herrera E. *Bioquímica*. Primera edición. Madrid, Ed. Interamericana, 1986.
11. McCarron DA. Calcium metabolism and hypertension. *Kidney Int* 35:717-736, 1989.
12. Metz JA, Karanja N, Torok J, McCarron DA. Modification of total body fat in the SHR and WKY by dietary calcium and sodium. *Am J Hypertens* 1:58-60, 1988.
13. Weaver CM, Evans GH. Nutrient interactions and hypertension En: *Food Technol. Overview: Outstanding symposia in food science and technology*; pp. 99-101, 1986.
14. Resnick L.M, Nicholson JP, Laragh JH. Calcium metabolism in essential hypertension relationship to altered renin system activity. *Federation Proc.* 45:2739-2745, 1986.