

Influencia del estroncio y del magnesio sobre el calcio sérico

L. Pérez-Gallardo* y A. Córdova

Departamento de Fisiología y Bioquímica
Facultad de Medicina, CUS
42003 Soria (España)

(Recibido el 17 de julio de 1991)

L. PÉREZ-GALLARDO and A. CÓRDOVA. *Influence of Strontium and Magnesium on Serum Calcium Concentrations*. Rev. esp. Fisiol., 47 (4), 231-236, 1991.

Twenty four male Wistar rats weighing 250 ± 10 g, in three groups of 8 rats each, were used. Group A was used as control and the content of its drinking water was 6.5 mg/l Ca; 2.4 mg/l Mg. The drinking water of groups B and C was supplemented with 20 mM (SrCl_2) and 20 mM (MgCl_2), respectively. Once the 20 days of mineral supplementation had passed, arterial blood was extracted by puncture in the abdominal aorta. In the serum obtained after centrifugation, Ca, Mg, Sr and the total proteins (TP) were determined. Afterwards the serum was subjected to ultrafiltration. Concentrations of Ca, Mg and TP were measured in the obtained ultrafiltrates (u), with the above described techniques. The pH was measured before and after the ultrafiltration. The TP decreased significantly both in group B (supplemented with Sr), and in group C (supplement with Mg). Increases in Ca were found in group B and in Mg in group C. The Mg/Ca ratio increased 10 % after the supplementation with Mg. At the ultrafiltrate a significant increase in Cau after supplementation with Sr and with Mg was observed. The Mgu/Cau ratio decreased 14 % in the group supplemented with Sr and 38 % after the supplementation with Mg. In conclusion, the supplementation with Sr (20 mM) in rats increases the Cau and could have the effect of reducing protein synthesis. These facts should be borne in mind when Sr is used for therapeutical purposes.

Key words: Sr, Mg, Total Ca, Free Ca, Free Mg, Total proteins.

El estroncio y sobre todo sus isótopos artificiales han adquirido importancia en la actualidad a causa de las experiencias nucleares. La desintegración de los átomos

de uranio y plutonio en las explosiones atómicas provoca la aparición de una serie de elementos, como ^{89}Sr y ^{90}Sr , que tienen una vida media larga. El estroncio ingresa en los organismos, ya sea por esta causa o bien por su utilización con fines terapéu-

* A quien debe dirigirse toda la correspondencia.

ticos (2, 9, 16). En la sangre es vehiculado siguiendo un patrón similar al de los alcalinotérreos Ca y Mg (4, 5). Por otra parte, se han observado competencias e interacciones entre el Ca, el Mg, y el Sr (13). Se ha descrito inhibición de la fosforilación oxidativa por Ca o Sr en competición con el magnesio (5), o el reemplazamiento del Ca por el Sr en la hidrólisis de fosfolípidos, inducida por betaburgarotoxina en los sinaptosomas de cerebro de rata (6). También hay datos acerca de los efectos de la administración de dosis crecientes de estroncio en ratas, sobre la concentración total de calcio en plasma (3, 4, 15). Sin embargo, existe poca información sobre la interferencia de otros alcalinotérreos y el Sr en la unión a las proteínas plasmáticas. Respecto al calcio, una parte (40-50 %) es fisiológicamente inactivo (el unido a proteínas, principalmente a la albúmina), el 5 % está formando complejos con otros iones y el resto (50 % del total), constituye la fracción biológicamente activa (17). La relación entre calcio ultrafiltrable (Ca-U) y calcio unido a proteínas (Ca-B), se ve afectado por diversos factores clínicos, farmacológicos (14), y físicos (pH y temperaturas) (12). Ante estos hechos, y dada la aparente similitud química del Sr con el Ca y el Mg, el objetivo de este trabajo es aclarar la influencia del Sr sobre la concentración libre plasmática del calcio, en comparación con el efecto producido por el magnesio.

Material y Métodos

Se han utilizado 24 ratas Wistar machos de peso 250 ± 10 g, mantenidas en una habitación climatizada con ciclo horario luminoso de 12 horas y alimentadas con una dieta estándar que contenía 9,7 g/kg de Ca y 2,2 g/kg de Mg, a la que tuvieron libre acceso. El contenido de estos minerales en el agua suministrada al grupo control era: 6,5 mg/l de Ca y 2,4 mg/l de Mg. Los animales se dividieron en tres grupos:

uno control (A) y dos a los que se suplementó durante 20 días en el agua de bebida con SrCl_2 20 mM (B) y con MgCl_2 20 mM (C).

Transcurridos los 20 días de suplementación mineral, los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (5 mg/100 g i.p.) y se extrajo sangre arterial por punción en la aorta abdominal. Tras centrifugación se obtuvo suero en el que se midieron las tasas de Ca, Mg y Sr por espectrofotometría de absorción atómica (Perkin Elmer-272), a las diluciones y con los estándares recomendados. Las proteínas totales (PT) se analizaron en un autoanalizador centrífugo (Hitachi-705). Posteriormente, el suero se sometió a ultrafiltración por la técnica de micropartición MPS-I (Amicon). Los sueros (1000 μ l de cada muestra) se ultrafiltraron por centrifugación a 1000 g durante 30 min, utilizando membranas de ultrafiltración YMT (Amicon). Durante el proceso se mantuvo la temperatura constante a 22-23 °C. En los ultrafiltrados obtenidos se determinaron las concentraciones de Ca, Mg y PT mediante las técnicas anteriormente citadas. El pH se mide antes y después de la ultrafiltración, con un electrodo (Orion 91-045C). La diferencia entre la concentración antes del proceso de ultrafiltración, y la concentración presente en el ultrafiltrado, corresponde al elemento unido a las proteínas séricas.

Los resultados se expresan como media $\pm$ DS de al menos 8 determinaciones. El tratamiento estadístico utilizado es la comparación de medias por el test de Student.

Resultados

La tabla 1 muestra las variaciones plasmáticas tras la suplementación con Sr o con Mg, de proteínas totales (PT), calcio total (CaT), magnesio total (MgT), estroncio total (SrT), relación MgT/CaT y pH. En los grupos estudiados, las protei-

Tabla I. Variaciones de los parámetros estudiados en los grupos: control, suplementado con Sr y suplementado con Mg.

Los datos se expresan como media $\pm$ DS (n = 8)

	Control	Sr	Mg
Proteínas totales (g $\cdot$ l ⁻¹)	6,20 $\pm$ 0,31	5,84 $\pm$ 0,26	5,63 $\pm$ 0,23 ^a
Ca total (g $\cdot$ dl ⁻¹)	9,90 $\pm$ 0,60	10,60 $\pm$ 0,62	9,55 $\pm$ 0,58 [*]
Mg total (mg $\cdot$ dl ⁻¹)	2,00 $\pm$ 0,14	2,33 $\pm$ 0,57	2,33 $\pm$ 0,34
Sr total (mg $\cdot$ dl ⁻¹)	—	0,04 $\pm$ 0,003	—
Mg total : Ca total	1 : 4,95	1 : 4,55	1 : 4,1
pH	7,39 $\pm$ 0,04	7,40 $\pm$ 0,05	7,39 $\pm$ 0,05

^a* p < 0,01 versus grupo control y grupo suplementado con Sr, respectivamente.

nas totales descienden significativamente tras la suplementación con Sr (p < 0,05) o con Mg (p < 0,01). El CaT aumenta tras la suplementación con Sr. El MgT aumenta en el grupo suplementado con Mg. La relación MgT/CaT aumenta un 10 % tras la suplementación con Mg. No se observa variaciones en el pH.

En la tabla II se exponen los valores en el ultrafiltrado de calcio (CaU), magnesio (MgU), relación MgU/CaU, pH y porcentaje de calcio unido a proteínas (% CaB), obtenidos en los diferentes grupos de estudio. Se observa aumento en el CaU cuando la suplementación se realiza con Sr, siendo de mayor significación cuando se suplementa con Mg. La relación MgU/CaU disminuye un 15 % en el grupo suplementado con Sr y un 40 % tras la suplementación con Mg. En cuanto al MgU

y el pH no muestran variaciones. El % CaB disminuye sobre todo en el grupo tratado con Mg.

Discusión

De los resultados obtenidos destacan el aumento de CaU tras la suplementación oral con Sr y un incremento mayor de esta fracción tras la suplementación con Mg.

El aumento del CaT después de la suplementación con Sr, es coincidente con los obtenidos por MAZZUOLI *et al.* (10) quienes observaron en humanos, un incremento de las tasas séricas de Ca después de la infusión de 500 ml con 22 mEq de Sr⁺⁺. También, aunque tras realizar ejercicio exhaustivo hasta el agotamiento, se han descrito incrementos del CaT en ratas

Tabla II. Parámetros estudiados, tras ultrafiltración.

Los datos se expresan como media $\pm$ DS (n = 8)

	Control	Sr	Mg
CaU (mg $\cdot$ l ⁻¹)	3,80 $\pm$ 0,82	4,80 $\pm$ 0,90	6,25 $\pm$ 0,75 ^{a*}
MgU (mg $\cdot$ dl ⁻¹)	1,90 $\pm$ 0,13	2,03 $\pm$ 0,30	1,93 $\pm$ 0,23
MgU:CaU	1 : 2,00	1 : 2,36	1 : 3,24
pH	7,39 $\pm$ 0,05	7,40 $\pm$ 0,05	7,3 $\pm$ 0,05
% CaB	61	55	35

^a p < 0,01 vs grupo control, * p < 0,01 vs grupo suplementado con Sr.

suplementadas con Sr a las mismas dosis que las utilizadas en este trabajo (4). Sin embargo, MEVINE y ROUSSELET (11) describen hipocalcemia a 1 y 4 horas después de la administración de una dosis masiva de Sr, debido sobre todo a un rápido intercambio de Ca^{++} en Sr^{++} en diversos tejidos, indicando, no obstante, que la hipocalcemia estaba precedida de hipercalcemia transitoria (10).

El descenso de las proteínas totales (PT) tras la suplementación con Sr y con Mg corrobora los resultados obtenidos por IGARASHI *et al.* (7) quienes vieron que al reemplazar Mg^{++} por Mn^{++} o Ca^{++} se reducía la síntesis de proteínas, aunque no se inhibía totalmente, deduciendo que el Ca^{++} podría verse implicado como elemento reemplazante, disminuyendo la síntesis proteica. Este efecto sería atribuible sobre todo al CaU en el que se encuentra la fracción libre «activa» de este catión, que en nuestro trabajo aumentó. Este aumento del CaU en presencia de Sr en plasma ya había sido descrito (1, 13) en estudios realizados *in vitro*, sobre el transporte proteico del Ca, Mg y Sr. El incremento de esta fracción CaU parece ser debido a tres hechos: 1) la disminución de las proteínas totales que conllevaría la disminución de lugares a los que este catión puede unirse para ser transportado por el plasma; 2) al aumento de CaT que, junto con el factor anterior, favorecería la concentración de Ca libre o de Ca unido a otras moléculas; y 3) la presencia de Sr, que por su similitud química con el Ca, podría competir con éste por los mismos lugares de unión en las proteínas.

Respecto al efecto de la suplementación con Mg, se observa un aumento en los valores de MgT, sin que se aprecien ascensos de los valores de CaT, sin embargo, la fracción de CaU aumenta. Estos resultados podrían deberse a los mismos fenómenos expuestos en el caso de la suplementación con Sr, aunque a pesar de observarse un aumento en el MgT, éste no se traduce en aumento del MgU.

El aumento del CaU, que se acompaña de aumento del MgT, estaría justificado por la disminución de las PT. Como se ha comprobado ambos cationes (Ca y Mg), además de competir por los mismos lugares de unión a las proteínas séricas su unión se realiza con una fuerza similar, favoreciendo el incremento del CaU (10).

En conclusión la suplementación con Sr en ratas induce un aumento del CaU provocando una disminución en la síntesis de proteínas. Un efecto similar, pero más acusado, se observa cuando la suplementación se hace con Mg a las mismas concentraciones. Ello debería tenerse en cuenta en la utilización terapéutica del Sr.

Resumen

Se utilizan 24 ratas Wistar, machos divididos en 3 grupos: a) control, al cual se le suministra agua de bebida con un contenido iónico de 6.5 mg/l de Ca y 2.4 mg/l de Mg. El agua de bebida de los grupos B y C se suplementa con SrCl_2 (20 mM) y MgCl_2 (290 mM). Transcurridos 20 días desde el inicio de la suplementación, se extrae sangre arterial por punción en la aorta abdominal. El suero obtenido por centrifugación se somete a ultrafiltración. Antes y después se determina las concentraciones de Ca, Mg, Sr, proteínas totales (PT) y pH. Los resultados muestran en el suero, antes de la ultrafiltración, un descenso en las PT tanto en el grupo B como en el C, un incremento de Ca total en el grupo B y de Mg total en el C y un incremento del 10 %, de la relación MgT/CaT tras la suplementación con Mg. Los resultados del ultrafiltrado (U) muestran un aumento en el CaU, tras la suplementación con Sr y con Mg, un descenso de la relación MgU/CaU de un 14 %, en el grupo suplementado con Sr y un 38 % en el suplementado con Mg. En conclusión, el incremento del CaU por el Sr puede reducir la síntesis de proteínas, por lo que debería tenerse en cuenta cuando es utilizado con fines terapéuticos.

Palabras clave: Sr, Mg, Ca total, Ca libre, Mg libre, Proteínas totales.

Bibliografía

1. Alda, J. O. y Escanero, J. F.: *Rev. esp. Fisiol.*, 41, 145-150, 1985.
2. Buchali, K., Correns, H. S., Schuerer, M., Schnorr, D., Lips, H. y Sydow, K.: *Eur. J. Nucl. Med.*, 14, 349-351, 1988.
3. Córdova, A., Soteras, F., Villar del, V., Elósegui, L. M. y Escanero, J. F.: *Rev. esp. Fisiol.*, 46, 139-146, 1990.
4. Escanero, J. F., Córdova, A. y Giménez, M.: En «Nutrition et Sport» (Monod, H., ed.), Masson, Paris, 1990, pp. 138-146.
5. Fagian, M., Pereira, L. y Vercesi, E.: *Biochem. Biophys. Acta*, 852, 262-268, 1986.
6. Ghassemi, A., Dhillon, D. S. y Rosenberg, P.: *Toxicon*, 26, 509-514, 1988.
7. Igarashi, K., Sugawara, K. y Hirose, S.: *J. Biochem.*, 77, 753-759, 1975.
8. Leniham, J. M. A.: En «Studies in strontium metabolism». (Lenyham, J. M. A., Loutit, J. E. y Martin, J. H., eds.) Academic Press, Londres, 1967, pp. 57-61.
9. Matsumoto, A.: *Arch. Toxicol.*, 62, 240-241, 1988.
10. Mazzuoli, G., Biagi, E. y Coen, G.: *Acta Med. Scand.*, 170, 21-30, 1961.
11. Mevine, E. L. y Rousselet, F.: En «Handbook of stable strontium». (Skoryna, S. C., ed.), Plenum Press, Nueva York, 1981, pp. 515-544.
12. Pedersen, K. O.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 29, 427-432, 1972.
13. Pérez-Gallardo, L.: Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Bellaterra-Barcelona, 1985.
14. Pietschmann, P., Machold, K. P., Wolosczuk, W. y Smolen, J. S.: *Ann. Rheum. Dis.*, 48, 654-657, 1989.
15. Skoryna, S. C.: *Can Med. Assoc. J.*, 125, 703-712, 1981.
16. Tennvall, J., Darte, L., Lungren, R. y Hassan, A. M.: *Acta Oncol.*, 27, 365-369, 1988.
17. Walser, M.: *J. Clin. Invest.*, 40, 723-729, 1961.

