

**ARTÍCULO ORIGINAL****Utilización nutritiva de magnesio durante el desarrollo de la anemia ferropénica nutricional****Nutritive utilization of magnesium during the development of nutritional iron deficiency anaemia****López-Aliaga I\*, Alférez MJM, Díaz-Castro J, Rodríguez-Ferrer M, Campos MS**

Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix", Universidad de Granada, 18071 Granada

\*milopez@ugr.es

---

**RESUMEN**

Dada la alta prevalencia de la anemia ferropénica y la diversidad de población a la que afecta es de interés conocer durante el desarrollo de la anemia las repercusiones de la deficiencia de hierro sobre el aprovechamiento nutritivo de otros minerales como el magnesio, para ello se ha determinado la utilización digestiva y metabólica a los 20, 30 y 40 días de suministrar una dieta con bajo contenido en hierro en ratas en crecimiento. La anemia incrementa la utilización nutritiva de magnesio en el día 30 del estudio. En los tres periodos estudiados, la utilización digestiva de magnesio en ratas controles presenta valores similares; en cambio, la relación magnesio retenido respecto al ingerido se eleva significativamente dadas las menores pérdidas urinarias de este mineral hacia el final del estudio. En ratas anémicas, el aprovechamiento digestivo y metabólico de magnesio aumenta en los últimos periodos estudiados debido al incremento del componente pasivo de la absorción de magnesio, ya que en situación de ferodeficiencia la energía metabólica está disminuida y por tanto el componente activo de la absorción se encuentra reducido considerablemente.

---

**PALABRAS CLAVE:** Utilización nutritiva. Magnesio. Anemia ferropénica nutricional.

---

**ABSTRACT**

Taking into account the high prevalence of the iron deficiency anemia and the diversity of population affected, it is of great interest to know the repercussions of the iron deficiency during the development of the pathology on the nutritive utilization of other minerals such as magnesium, therefore we decided to study the digestive and metabolic utilization to 20, 30 and 40 days of supplying a diet with low content in iron in growing rats. The anemia increases the nutritive utilization of magnesium in the day 30 of the study. In the three studied periods, the digestive utilization of magnesium in control rats shows similar values; on the other hand, the relation magnesium retained with regard to the intake rises significantly because of the lower urinary losses of this mineral towards the end of the study. In anaemic rats, the digestive and metabolic utilization of magnesium increases in the last periods studied due to the increase of the passive component of the absorption of this mineral, since in situation of Fe-deficiency the metabolic energy is diminished and therefore the active component of the absorption is reduced considerably.

---

**KEYWORDS:** Nutritive utilization. Magnesium. Nutritional ferropenic anaemia.

---

## INTRODUCCIÓN

La anemia ferropénica o por deficiencia de hierro es la más común de todas las enfermedades por deficiencia de nutrientes en el mundo. Su importancia radica en la gran cantidad de población de todos los países, estados sociales y edades que la padece, de ahí que sea reconocida como uno de los principales problemas de salud pública<sup>1</sup>. La anemia ferropénica se produce cuando las pérdidas de hierro o los requerimientos del mismo superan el aporte que proporciona la dieta, con lo cual se agotan las reservas del organismo, disminuye la síntesis de enzimas ferropendientes, desciende la eritropoyesis y por último, disminuye la concentración de hemoglobina. La instauración de la anemia ferropénica es, por tanto, un proceso dinámico que se inicia con la depleción de los depósitos de hierro (ferropenia latente), pasa por una eritropoyesis ferropénica (ferropenia manifiesta) y termina con una anemia ferropénica<sup>2</sup>.

El magnesio es un mineral esencial con múltiples funciones bioquímicas y fisiológicas como la activación de enzimas, implicación en múltiples rutas metabólicas esenciales para el correcto funcionamiento celular, regulación de los canales de membrana y contracción muscular<sup>3</sup>. A través de su efecto sobre el ATP el magnesio interviene prácticamente en todas las etapas del metabolismo intermediario. Además, el magnesio participa en la eritropoyesis y en la síntesis de la hemoglobina. El proceso de incorporación del ión ferroso a la protoporfirina IX está catalizado por la enzima Goldberg y para poder llevar a cabo su actividad enzimática esta enzima requiere la presencia del ión magnesio como cofactor.

Szakáll I.<sup>4</sup> ha llevado a cabo un estudio acerca del papel del magnesio en la terapia de las anemias de la primera infancia. En el grupo de niños que recibía tratamiento de hierro por vía oral, el recuento de eritrocitos, la concentración de hemoglobina y el hematocrito presentaban un aumento de 0.3, 1.31 g% y 3.8% respectivamente, mientras que en el grupo de niños con tratamiento combinado de hierro y magnesio por vía oral, el número de eritrocitos aumentó un 0.4, la concentración de hemoglobina un 1.82 g% y el aumento más pronunciado se observó en el valor de hematocrito con un 5.3%. Estos resultados ponen en evidencia la eficacia de la administración conjunta de hierro y magnesio por vía oral en el tratamiento de la anemia de la primera infancia.

El 90% del magnesio ingerido se absorbe en el intestino delgado, principalmente yeyuno e íleon, y el resto en estómago e intestino grueso. Diversos estudios metabólicos ponen de manifiesto que, en condiciones normales, el magnesio se absorbe en una proporción que oscila entre el 45 y 70%. Actualmente se admite la existencia de dos sistemas de transporte intestinal para el catión, a bajas concentraciones intraluminales un transporte activo transcelular saturable (entrada a la célula epitelial desde el lumen, tránsito a través del citosol y salida desde la célula a través de la membrana basolateral) y a concentraciones superiores un transporte pasivo paracelular no saturable<sup>5,6</sup>. Una vez absorbido, el ión es transportado a los distintos tejidos, siendo en el óseo donde se encuentra en mayor proporción. La vía más importante de excreción es la digestiva, con variaciones según el tipo de ingesta: así, si la dieta es muy rica en magnesio las pérdidas en heces pueden llegar al 75%, mientras que con dietas pobres estas pérdidas se reducen a un 30%. La homeostasis del magnesio depende del

---

balance entre la absorción intestinal y la excreción renal<sup>5</sup>. Dentro de rangos fisiológicos, descensos en la ingesta de magnesio son equilibrados por un aumento en la absorción de magnesio en el intestino y por una disminución de la excreción renal. Estos procesos de transporte están regulados por influencias metabólicas y hormonales<sup>5,7</sup>.

Dada la alta prevalencia de la anemia ferropénica y la diversidad de población a la que afecta es de gran interés estudiar, durante el desarrollo de la anemia por deficiencia de hierro, las repercusiones que puede tener la deficiencia de hierro sobre el aprovechamiento digestivo y metabólico de otros minerales como el magnesio, el cual a través de su efecto sobre el ATP interviene prácticamente en todas las etapas del metabolismo intermediario. Así mismo se pretende dilucidar si durante el desarrollo de la anemia ferropénica nutricional existen interacciones a nivel digestivo entre el déficit hierro en el lumen intestinal y el proceso de absorción de magnesio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Animales*

Se han utilizado 48 ratas macho (*Ratus norvegicus*, raza Wistar albina) con un peso inicial aproximado de 45-50 g, procedentes del Servicio de Animales de Laboratorio de la Universidad de Granada. Los protocolos de manejo, cuidado y sacrificio de los animales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Granada siguiendo las directrices comunitarias de la Unión Europea.

### *Diseño experimental y dietas*

Los animales fueron distribuidos al azar en seis grupos experimentales: tres grupos controles y tres grupos anémicos alimentados durante 20, 30 o 40 días con la dieta AIN-93G con contenido normal en hierro (45 mg/Kg dieta)<sup>8</sup> o con bajo contenido en hierro (5 mg/Kg dieta) respectivamente<sup>9</sup> (Tabla 1). La dieta baja en hierro utilizada para inducir la anemia se obtiene omitiendo el hierro del suplemento mineral de la dieta.

TABLA 1

Composición de las dietas experimentales

Componentes	g/kg dieta (sustancia seca)
Proteína (caseína)	210
Grasa (aceite de oliva)	100
Fibra (celulosa micronizada)	51
Suplemento mineral <sup>a</sup>	36
Suplemento vitamínico <sup>b</sup>	10
Cloruro de colina	2
Almidón de trigo	538
Sacarosa	100
L-cisteína	3
Energía (kJ/kg)	17940

<sup>a</sup> El suplemento mineral fue preparado de acuerdo con las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición para ratas controles (normal-hierro: 45 mg/kg dieta)<sup>8</sup> y bajo en hierro (5 mg/kg dieta) para ratas anémicas<sup>9</sup>.

<sup>b</sup> El suplemento vitamínico fue preparado de acuerdo a las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición para ratas en crecimiento<sup>8</sup>.

Se emplea la técnica biológica adaptada de Thomas-Mitchell (1923)<sup>10</sup> en la que los 3 primeros días son de adaptación a la dieta a ensayar, seguidos del período principal de 7 días. Los animales tienen acceso al agua libre de minerales y a la dieta “*ad libitum*” y diariamente se controla la ingesta, además de recolectar por separado heces y orina. La orina se recolecta sobre una solución ácida de HCl y el volumen total de diuresis obtenido durante los 7 días se conserva en el frigorífico a  $4 \pm 2^\circ\text{C}$  hasta su posterior análisis. Las heces se recogen durante los 7 días del periodo principal y se conservan en un congelador a  $-20 \pm 2^\circ\text{C}$  para su posterior análisis.

### *Técnicas analíticas*

#### *Análisis químico*

El análisis del contenido de Fe y Mg en las dietas es el siguiente (mg/Kg dieta): para la dieta con contenido normal en Fe: Fe, 44.63; Mg, 518 y para la dieta con bajo contenido en hierro: Fe, 4.65; Mg, 524.

#### *Materia seca*

Es determinada como la parte de sustancia que no desaparece al someter la muestra a una temperatura de  $105 \pm 2^\circ\text{C}$ , hasta que alcance un peso constante. La materia seca se determina en la dieta y heces.

---

### *Materia grasa*

El contenido graso de las dietas fue determinado tras hidrólisis hidroclicórica por extracción con éter de petróleo<sup>11</sup>-

### *Contenido proteico*

El contenido en nitrógeno de las dietas se determina por el método Kjeldahl usando un factor de conversión de 6,25.

### *Contenido de magnesio*

La concentración de magnesio en la dieta, heces y orina se analiza por espectrofotometría de absorción atómica (PERKIN ELMER 1100B, Norwalk, USA) a partir de una muestra adecuada, previamente mineralizada por vía húmeda y diluida convenientemente, comparándose frente a una serie de patrones de concentración conocida.

### *Índices biológicos*

Se ha calculado el coeficiente de digestibilidad aparente (C.D.A.) y el balance (retención, R) de magnesio, según las siguientes fórmulas:  $CDA = (I - F) \times 100 / I$ ;  $R = I - (F + U)$ ;  $\% R/I = I - (F + U) \times 100 / I$  donde I: magnesio ingerido; F: magnesio fecal; U: magnesio urinario y R/I: relación magnesio retenido/magnesio ingerido

## **CONTROL DE CALIDAD**

Dada la importancia de una exacta determinación de los distintos parámetros estudiados se ha llevado a cabo un control de calidad de estas determinaciones. Este control incluye el análisis de un conjunto de patrones primarios y muestras problemas. Los estándares primarios son de dos tipos: propios de cada determinación y sueros controles liofilizados (BCR certified reference material CRM 063R; Community Bureau of Reference, Brussels, Belgium). Los valores derivados del análisis de este material de referencia son: Fe:  $2,23 \pm 0,29 \mu\text{g/g}$  (valor certificado:  $2,32 \pm 0,23 \mu\text{g/g}$ ) y Mg:  $1,238 \pm 0,030 \text{ mg/g}$  (valor certificado:  $1,263 \pm 0,024 \text{ mg/g}$ ).

## **TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

Se ha calculado el valor medio ( $\bar{x}$ ) y el error estándar de la media (E.E.M.) para cada parámetro estudiado. Se ha utilizado el test de la "t de Student" para muestras independientes para comparar entre grupos de animales controles y anémicos. El análisis de varianza (ANOVA) de un factor ha sido utilizado para comparar los distintos períodos (20, 30 o 40 días) en animales

controles y en animales anémicos. Cuando el análisis de la varianza ha sido significativo se ha realizado un test de Tukey de comparación múltiple de las medias para un nivel de significación del 5% ( $P \leq 0,05$ ). Las diferencias son consideradas significativas para todos los tratamientos estadísticos a un nivel de  $P < 0,05$ . El tratamiento de los datos se ha efectuado con el paquete estadístico “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS, versión 15.0, 2008).

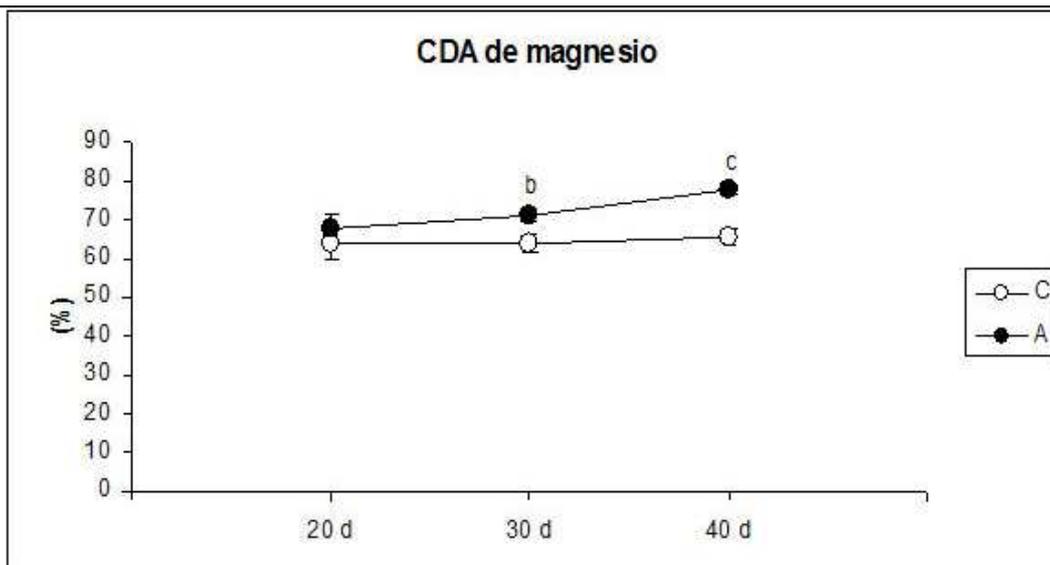
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 2 y las Figuras 1 y 2 muestran los resultados de la utilización digestiva y metabólica de magnesio a lo largo del desarrollo de la anemia ferropénica nutricional.

TABLA 2

Utilización digestiva (CDA) y metabólica (R/I) de magnesio durante la instauración de la anemia ferropénica nutricional (media  $\pm$  EEM,  $n=8$  por grupo).

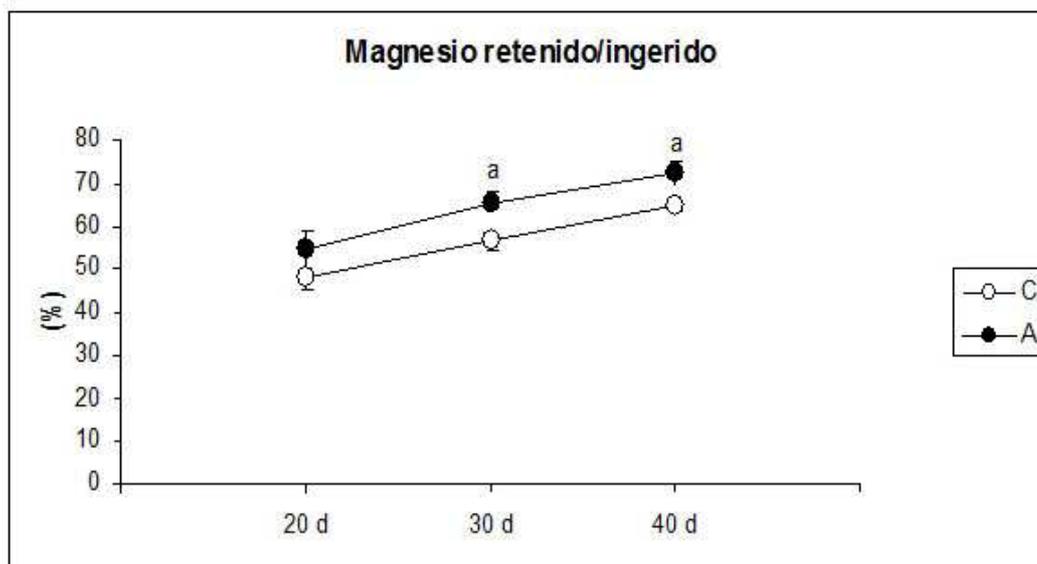
	20 DÍAS		30 DÍAS		40 DÍAS	
	Controles	Anémicas	Controles	Anémicas	Controles	Anémicas
S.S. ingerida (g/día)	14.87 $\pm$ 0.57	13.37 $\pm$ 0.26	17.60 $\pm$ 0.77	15.44 $\pm$ 0.73	17.02 $\pm$ 0.59	14.90 $\pm$ 0.40
Magnesio ingerido (mg/día)	7.58 $\pm$ 0.29	6.82 $\pm$ 0.13	9.18 $\pm$ 0.39	8.12 $\pm$ 0.37	8.68 $\pm$ 0.30	7.60 $\pm$ 0.20
Magnesio fecal (mg/día)	2.70 $\pm$ 0.17	2.17 $\pm$ 0.22	3.35 $\pm$ 0.31	2.36 $\pm$ 0.21	2.47 $\pm$ 0.17	1.69 $\pm$ 0.07
Magnesio absorbido (mg/día)	4.89 $\pm$ 0.42	4.65 $\pm$ 0.30	5.83 $\pm$ 0.23	5.76 $\pm$ 0.24	5.71 $\pm$ 0.33	5.91 $\pm$ 0.21
C.D.A. (%)	63.74 $\pm$ 3.50	67.99 $\pm$ 3.42	63.86 $\pm$ 2.25	71.19 $\pm$ 1.67	65.61 $\pm$ 2.36	77.70 $\pm$ 0.97
Magnesio urinario (mg/día)	1.21 $\pm$ 0.29	0.92 $\pm$ 0.11	0.66 $\pm$ 0.10	0.46 $\pm$ 0.07	0.49 $\pm$ 0.08	0.41 $\pm$ 0.05
Magnesio retenido (mg/día)	3.68 $\pm$ 0.37	3.74 $\pm$ 0.35	5.17 $\pm$ 0.23	5.29 $\pm$ 0.27	5.63 $\pm$ 0.33	5.50 $\pm$ 0.47
R/I (%)	48.04 $\pm$ 3.20	54.44 $\pm$ 4.18	56.60 $\pm$ 2.22	65.50 $\pm$ 2.31	64.80 $\pm$ 1.36	72.27 $\pm$ 2.67



**Figura 1.** CDA (coeficiente de digestibilidad aparente) de magnesio durante la instauración de la anemia ferropénica nutricional.

C (controles) vs. A (anémicas): <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.001$

—●— A (anémicas) 30 d:40 d  $P < 0.001$ ; 20 d:40 d  $P < 0.001$



**Figura 2.** Magnesio retenido/ingerido durante la instauración de la anemia ferropénica nutricional.

C (controles) vs. A (anémicas): <sup>a</sup> $P < 0.05$

—○— C (controles) 20 d:30 d  $P < 0.05$ ; 30 d:40 d  $P < 0.01$ ; 20 d:40 d  $P < 0.001$

—●— A (anémicas) 20 d:30 d  $P < 0.001$ ; 30 d:40 d  $P < 0.05$ ; 20 d:40 d  $P < 0.01$

La anemia incrementa la utilización nutritiva de magnesio en el día 30 (CDA:  $P < 0,01$  y R/I:  $P < 0,05$ ) y 40 (CDA:  $P < 0,001$  y R/I:  $P < 0,05$ ) del estudio.

En los tres periodos estudiados, 20, 30 y 40 días, el CDA de magnesio en ratas controles presenta valores del mismo orden ( $\approx 64$ - $66$  %) y similares a los descritos en la bibliografía para

---

esta especie<sup>6,12</sup>. En cambio, el R/I de magnesio se eleva significativamente a medida que se va instaurando la anemia (30 vs. 20:  $P < 0,05$ , 40 vs. 30:  $P < 0,01$ , 40 vs. 20:  $P < 0,001$ ). Estos resultados se pueden explicar por las menores pérdidas urinarias de este mineral hacia el final del estudio, cuando las ratas se acercan al estado adulto.

En las ratas anémicas, la utilización digestiva (CDA) y metabólica (R/I) de magnesio aumenta en los últimos periodos estudiados durante el desarrollo de la ferropdeficiencia (40 vs. 30:  $P < 0,001$ , 40 vs. 20:  $P < 0,001$  para el CDA y 30 vs. 20:  $P < 0,001$ , 40 vs. 30:  $P < 0,05$ , 40 vs. 20:  $P < 0,01$  para el R/I). Actualmente se admite que la absorción intestinal de magnesio ocurre a través de dos rutas principales: un transporte activo transcelular saturable y un transporte pasivo paracelular no saturable<sup>5,6</sup>. Dado que en situación de ferropdeficiencia hay un menor aporte de oxígeno disponible para la célula, los procesos aeróbicos de producción de ATP están disminuidos y como consecuencia el componente activo de la absorción de magnesio se encuentra reducido considerablemente, por lo que el aumento de la absorción de magnesio en ratas anémicas se puede explicar principalmente a través del incremento del componente pasivo de la absorción de magnesio.

El proceso de excreción urinaria es el mecanismo regulador más importante para la homeostasis del magnesio. En el día 40 del presente estudio, las pérdidas urinarias de este mineral en ratas anémicas se reducen un 55% con respecto al día 20, dando lugar a un acusado incremento (33%) de la retención (R/I), como consecuencia de la evolución de la ferropdeficiencia.

A modo de conclusión podemos decir que este estudio de desarrollo de la anemia ferropénica nutricional es útil para investigar las posibles interacciones de la deficiencia de hierro sobre el aprovechamiento nutritivo de otros minerales, como es el magnesio, dado el importante papel de este mineral en el metabolismo intermediario a través de su efecto sobre el ATP, y pone de manifiesto que durante el desarrollo de la deficiencia de hierro la absorción y retención de magnesio en ratas anémicas es superior a la de los animales controles. Además, durante el desarrollo de una anemia ferropénica nutricional el déficit de hierro en el lumen intestinal no presenta interacciones con la absorción de magnesio.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación ha sido financiado por la DGICYT a través del Proyecto de Investigación No. AGL-2006-02301/ALI. Los autores están agradecidos a la Universidad de Granada por el soporte personal al Dr. Díaz-Castro y a Elisa Alcover por su eficiente asistencia administrativa

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. World Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on anaemia. Geneva, Switzerland: WHO; 2005.
  2. Andrews N. E. Disorders of iron metabolism. *Engl J Med* 1999, 341:1986- 1995.
  3. Schweigel M, Martens H. Magnesium transport in the gastrointestinal tract. *Front Biosci* 2000, 5:d666-d677.
  4. Szakáll I . El rol del magnesio en la terapia de las anemias de la primera infancia. [www.infomagnesio.com/francia/fr12.pdf](http://www.infomagnesio.com/francia/fr12.pdf)
  5. Kerstan D, Quamme GA. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption of magnesium. In: Massry SG. Morii H, Nishizawa Y. eds. *Calcium in Internal Medicine*. London: Springer-Verlag 2002, 171-183.
  6. López-Aliaga I, Alférez M.J.M., Barrionuevo, M., Nestares T., Sanz Sampelayo MR, Campos, M.S. Study of nutritive utilization of protein and magnesium in rats with resection of the distal small intestine. Beneficial effect of goat milk. *J Dairy Sci.* 2003;86:2958-2966.
  7. Quamme GA and de Rouffignac C. Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Front Biosci.* 2000;5:D694–D711.
  8. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr.* 1993;123:1939-1951.
  9. Pallarés I, Lisbona F, López-Aliaga I, Barrionuevo M, Alférez MJM, Campos MS. Effects of iron deficiency on the digestive utilization of iron, phosphorus, calcium and magnesium in rats. *Br J Nutr.* 1993;70:609-620.
  10. Thomas K, Mitchell HH. A method of determining the biological value of protein. *J Biol Chem.* 1923;58:873-903.
  11. Sanderson, P. A. New method of analysis of feeding stuffs for the determination of crude oils and fat. In: Haresing W. and Cole DJA. eds. *Recent advances in animal nutrition*. London: Butter Worths 1986, 77-86.
  12. Nestares T., Díaz-Castro J., Alférez M.J.M., López-Aliaga I., Barrionuevo, M., Campos, Calcium-enriched goat milk, in comparison with similarly enriched cow milk, favours magnesium bioavailability in rats with nutritional ferropenic anaemia. *J Sci Food Agric.* 2008;88:319-327.
-