

Efectos de la administración oral de calcio en un grupo de enfermos con hipertensión arterial esencial

P. Gómez-Fernández, B. Benavides, R. Pérez-Mijares, M. Ramos, M. Almaraz, A. Castro y J. C. Vargas-Machuca
Secciones de Nefrología y Cardiología. Hospital General de la Seguridad Social. Jerez de la Frontera.

RESUMEN

Mediante un estudio doble ciego cruzado con placebo estudiamos el efecto que el aporte oral de calcio tiene sobre agentes vasopresores (catecolaminas y renina), metabolismo del calcio y parámetros hemodinámicos: tensión arterial (TA), gasto cardíaco (GC) y resistencias periféricas (RP). Se estudiaron nueve enfermos con HTA en régimen de hospitalización. Tras una semana de dieta estándar se administró placebo o calcio de forma randomizada. Después de una semana de descanso se administró el agente no dado en la fase previa durante otros siete días. La calcioterapia oral indujo una disminución significativa de la TA sistólica (154 ± 24 vs 166 ± 22 mmHg, $p < 0,05$), de la TA diastólica (95 ± 12 vs 109 ± 10 mmHg, $p < 0,001$) y de la TA media (114 ± 16 vs 128 ± 13 mmHg, $p < 0,001$). El placebo, a su vez, produjo un descenso significativo de la TA diastólica (100 ± 12 vs 107 ± 9 mmHg, $p < 0,02$). Las RP en la fase de calcio oral fueron significativamente inferiores a las de las otras fases (1.581 ± 323 vs 1.793 ± 251 y 1.886 ± 456 din seg cm⁻⁵, $p < 0,05$). La calcioterapia promovió un aumento significativo de la calciuria y de la RTP, sin observarse cambios en la excreción urinaria de sodio, calcemia, PTH ni AMPc-n. Las catecolaminas plasmáticas y la renina periférica disminuyeron significativamente y en cuantía similar con el placebo y con la administración de calcio.

De nuestros resultados se concluye que mientras la hospitalización disminuye los niveles de la TA diastólica y de las hormonas vasopresoras, la administración oral de calcio ejerce, además, un efecto antihipertensivo adicional con descenso de las resistencias periféricas.

Palabras clave: **Hipertensión arterial. Calcio. Catecolaminas. Renina.**

EFFECTS OF ORAL CALCIUM IN PATIENS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

SUMMARY

Using a cross, double-blind study design, we studied the effect of oral calcium on vasoactive hormones, calcium metabolism and hemodynamics: blood pressure (BP), car-

Recibido: 16-I-90.
En versión definitiva: 2-IV-90.
Aceptado: 25-VI-90.
Correspondencia: Dr. Pablo Gómez-Fernández.
Sección de Nefrología.
Hospital de la Seguridad Social.
Carretera de circunvalación, s/n
11407 Jerez (Cádiz).

diac output (CO) and peripheral resistance (PR). CO and PR were measured by echocardiography. Nine essential hypertensives were hospitalized. After 7 days on standard diet, oral calcium (2 g per day) or placebo was given in a randomized way for another week. After a pause of 7 days, the agent not given previously (placebo or calcium) was then provided for another week. Systemic hemodynamics were determined during the 3 last days and analytic measurements were made on the last day of every period. Oral calcium significantly decreased systolic BP (154 ± 24 vs 166 ± 22 mmHg, $p < 0.05$), diastolic BP (95 ± 12 vs 109 ± 10 mmHg, $p < 0.001$), mean BP (114 ± 16 vs 128 ± 13 mmHg, $p < 0.001$). Placebo significantly lowered diastolic BP (100 ± 12 vs 107 ± 9 mmHg, $p < 0.02$). The oral calcium decreased PR (1581 ± 323 vs 1793 ± 251 dyn sec cm^{-5} , $p < 0.05$). After oral calcium administration significant increase of urinary calcium and tubular resorption of phosphate was observed without changes in urinary sodium or serum Ca^{++} , PTH and cAMP-n. Both placebo and calcium caused significant decrease in plasma renin activity and plasma catecholamines.

We conclude that hospitalization results in decrease of diastolic BP and vasoactive agents. Oral calcium appears to have an additional effects on BP by decreasing peripheral resistance.

Key words: Arterial hypertension. Calcium. Catecholamines. Renin.

Introducción

El papel fundamental del calcio en la contracción de la fibra muscular lisa^{1,2}, el efecto hipotensor de los calcioantagonistas^{3,4} y las alteraciones de la tensión arterial en situaciones de hiper e hipocalcemia⁵⁻⁷, entre otros hechos, han suscitado diversas investigaciones sobre el metabolismo del calcio en la hipertensión arterial (HTA). Hay diversos estudios que evidencian que la administración oral de calcio disminuye la tensión arterial⁸⁻¹⁰. Son escasos, sin embargo, los trabajos que analizan los efectos metabólicos y hemodinámicos del aporte oral de calcio en la HTA.

El objetivo del presente estudio fue analizar, en pacientes con HTA esencial, los efectos de la calcioterapia oral sobre el metabolismo fosfocálcico, factores vasopresores y parámetros hemodinámicos.

Material y métodos

Se estudiaron nueve enfermos (seis varones, tres hembras), de una edad comprendida entre 42 y 53 años ($X \pm SD$: $48,1 \pm 3,7$), diagnosticados de HTA esencial en la consulta externa de nefrología. Para la inclusión en el estudio se exigieron diversos requisitos: ausencia de obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedades que producen alteraciones del metabolismo cálcico, nefropatías primarias, litiasis renal e insuficiencia renal ($\text{Ccr} < 70$ ml/min/1,73 m²). Cualquier medicación hipotensora fue suspendida 15 días antes del estudio, como mínimo.

El estudio tuvo un diseño doble ciego cruzado, se realizó en régimen de hospitalización y comprendió cuatro períodos: Fase basal (desde el día 0 hasta el día 7), en la

que se instauró una dieta estándar con la siguiente composición (24 h): Na, 60 mEq; K, 65 mEq; calcio, 550 mg; proteínas, 70 g; calorías, 1.800. Esta dieta se mantuvo durante las restantes fases hasta la conclusión del estudio. Fase 1 (desde el día 8 hasta el 15), en la que se administraba carbonato cálcico o placebo, seleccionados randomizadamente. Fase 2 (desde el día 16 hasta el 22) considerada como fase de «lavado». Fase 3 (desde el día 23 hasta el día 30), en la que se administraba placebo o carbonato cálcico, siempre el elemento diferente al de la fase 1 (estudio cruzado).

La dosis de carbonato cálcico fue de 4 g/d (2;4 g de calcio elemento), repartido en tres tomas a lo largo del día y separado de las comidas. El placebo (almidón y celulosa) tenía la misma apariencia y sabor que el carbonato cálcico.

Durante todos los días del estudio, siempre a la misma hora (8,30 horas), en decúbito supino y con manómetro de Hg (siempre el mismo), se tomaba la tensión arterial. La media de las medidas de los tres últimos días de cada fase se consideró el valor representativo de cada período. La tensión arterial media (TAM) se calculó como la suma de la TA diastólica más un tercio de la presión de pulso.

El último día de las fases basal, 1 y 3, siempre a la misma hora y por el mismo cardiólogo, se realizó estudio ecocardiográfico para determinación de gasto cardíaco (GC) y resistencias periféricas (RP). La estimación del GC se hizo mediante método ecocardiográfico combinado (bidimensional -M- doppler) (ecocardiografo Honeywell «Ultraimager» con sonda de 2,25 MHz. El valor del Gc se calculó por fórmulas conocidas¹¹:

$$\text{GC} = \text{Velocidad media de sangre} \times \text{Area de sección aórtica} \times 60$$

Para la obtención de la RP se utilizó la siguiente fórmula¹²:

$$RP = \text{Tam-presión aurícula derecha/GC} \times 80.$$

Valor considerado de presión de aurícula derecha: 10 mmHg. En la experiencia de uno de los autores (J. C. V - M.) existe una buena correlación entre estos parámetros hemodinámicos obtenidos por ecocardiografía y por cateterismo cardíaco¹³.

Las determinaciones analíticas de sangre y orina se realizaron el último día de las fases basal, 1 y 3, e incluyeron, además de los estudios bioquímicos rutinarios, PTH (RIA que mide C-terminal y molécula media), AMPc (método radioisotópico por unión competitiva), calcio iónico (electrodo selectivo), renina (RIA) y catecolaminas (cromatografía líquida de alta resolución).

Para el estudio estadístico se utilizó la *t* de Student de datos pareados previa comprobación de la distribución y la regresión múltiple (programa microstat). Los resultados se expresan como $\bar{x} \pm SD$ (media \pm desviación estándar).

Resultados

El peso de los enfermos en la fase de placebo (72,39 \pm 15,65 kg) y en la de calcioterapia (72,43 \pm 15,80 kg) fue significativamente inferior ($p < 0,05$) al peso inicial (72,94 \pm 16 kg).

No se observaron diferencias significativas en los valores séricos de Na y K ni en la excreción urinaria de Na entre las diversas fases (tabla I). Las modificaciones más

importantes de los parámetros del metabolismo fosfocálcico se reflejan en la tabla I. La calcioterapia oral indujo un incremento de la calcemia, no significativo respecto a la fase basal (9,55 \pm 0,23 vs 9,14 \pm 0,64 mg/dl), significativo con relación al período de placebo (9,55 \pm 0,23 vs 9,09 \pm 0,57 mg/dl, $p < 0,05$). El calcio iónico fue más elevado tras la administración de calcio (4,88 \pm 0,23 mg/dl) que en la fase basal (4,66 \pm 0,28) y placebo (4,62 \pm 0,36); la diferencia no alcanzó, sin embargo, diferencia significativa (0,10%, $p < 0,05$). La calciuria en la fase de calcio oral (190 \pm 85 mg/24 h) fue significativamente superior ($p < 0,05$) a la basal (140 \pm 86) y tras placebo (106 \pm 65), mientras que la RTP fue inferior en aquélla. No se observaron modificaciones significativas de la fosforemia, AMPc-n ni PTH.

Las modificaciones de la TA se observan en la figura 1. El placebo indujo una disminución significativa de la TA diastólica (100,37 \pm 12,8 vs 107,30 \pm 9,3 mmHg, 6,65 %, $p < 0,02$). La TA sistólica y la TAM no experimentaron cambios significativos con el placebo. La calcioterapia promovió una disminución significativa de la TA sistólica (154 \pm 24,8 vs 166,85 \pm 22,5 mmHg, 7,92 %, $p < 0,05$), de la TA diastólica (95,24 \pm 12,9 vs 109,24 \pm 10 mmHg, 12,9 %, $p < 0,001$) y de la TAM (114,04 \pm 16 vs 128,39 \pm 13,5 mmHg, 11,5 %, $p < 0,001$).

Los parámetros hemodinámicos y los valores de los agentes vasopresores se expresan en la tabla II. El gasto cardíaco fue similar en las tres fases (basal, 5,3 \pm 0,6; placebo, 4,9 \pm 0,7; calcio oral, 5,2 \pm 0,6 l/min); las resistencias periféricas en la fase de calcioterapia (1.581 \pm 323 din seg cm⁻⁵) fueron significativamente

Tabla I. Parámetros analíticos (iones y metabolismo fosfocálcico)

	Basal	Placebo	Calcio oral
Na ⁺ sérico (mEq/l).....	139 \pm 3	141 \pm 2	140 \pm 2
Na ⁺ orina (mEq/24h).....	82 \pm 24	77 \pm 24	73 \pm 20
K ⁺ sérico (mEq/l).....	4,10 \pm 0,4	4,10 \pm 0,5	4,16 \pm 0,5
Calcio total (mg/dl).....	9,14 \pm 0,6	9,09 \pm 0,5	9,55 \pm 0,2 *
Ca ⁺⁺ (mg/dl).....	4,66 \pm 0,2	4,62 \pm 0,3	4,88 \pm 0,2
Calciuria (mg/24 h).....	140 \pm 86	106 \pm 65	190 \pm 85 **
EF calcio (%).....	1,28 \pm 0,8	0,95 \pm 0,6	1,44 \pm 0,6
Fósforo (mg/dl).....	3,51 \pm 0,7	3,28 \pm 0,5	3,90 \pm 0,8
RTP (%).....	80 \pm 5	79 \pm 6	85 \pm 5 **
PTH (ng/ml).....	0,33 \pm 0,18	0,35 \pm 0,18	0,31 \pm 0,24
AMPc-n (nmol/dl FC).....	1,86 \pm 0,7	1,84 \pm 1,0	1,80 \pm 0,8

EF: excreción fraccionada; RTP: reabsorción tubular de fosfato.

* Diferencia significativa respecto al placebo.

** Diferencia significativa respecto a basal y placebo.

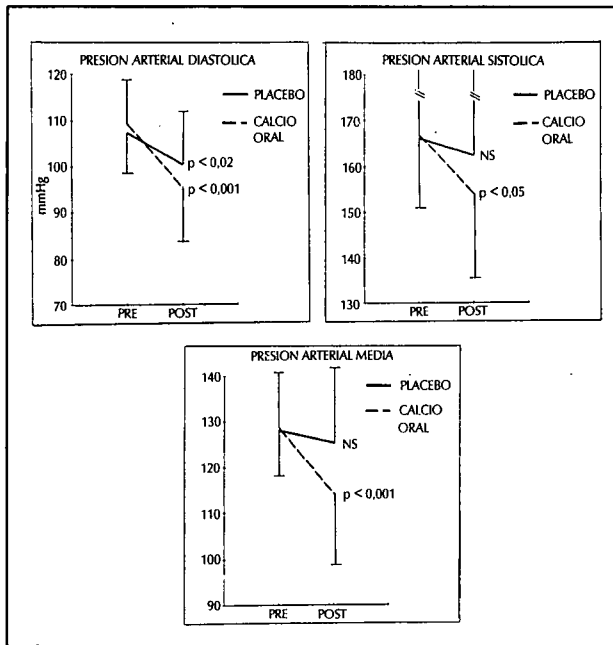


Fig. 1.—Cambios de la tensión arterial diastólica, sistólica y media tras placebo y calcio oral.

inferiores ($p < 0,05$) a las observadas en las otras fases (basal, $1,793 \pm 251$; placebo, $1,886 \pm 456$). Los valores de renina y catecolaminas plasmáticas tras placebo y calcio oral fueron significativamente inferiores a los valores basales.

Discusión

Los resultados obtenidos demuestran que la administración oral de calcio, junto con otros factores, disminuye la TA en un grupo de pacientes con HTA esencial. An-

tes de discutir nuestros hallazgos debemos señalar que el reducido número de enfermos y la falta de medios automáticos para la toma de la TA pueden ser dos limitaciones de este estudio. Consideramos, sin embargo, que el hecho de que cada enfermo sea control de sí mismo y el rigor seguido en las condiciones de toma de TA (hora, personal, aparataje, etc.) minimizan aquéllas.

Dada la variabilidad de la TA y el descenso significativo de la TA diastólica producido por el placebo, cabe la posibilidad de que las modificaciones de la TA tras la calcioterapia sean inespecíficas. En este trabajo comprobamos, en la fase de placebo, un descenso significativo de la renina, catecolaminas y peso, todos los que pueden inducir cambios de la TA. Creemos, por tanto, que puede existir un efecto inespecífico de la hospitalización sobre la TA, hecho comprobado también en otro trabajo¹⁴.

Hay varios hechos que sugieren un efecto específico y adicional del calcio sobre la TA: el descenso significativo de la TA sistólica, diastólica y media en la fase de calcio oral y el mayor decremento de la TA diastólica con la calcioterapia. Por otra parte, consideramos que el carácter cruzado del estudio evita la influencia de la secuencia del tratamiento y mitiga el efecto de la hospitalización.

En la HTA esencial se han descrito varias anomalías del metabolismo del calcio. Destacan, entre otras, un descenso del calcio iónico, aumento de la parathormona e hipercalciuria¹⁵⁻¹⁷. Se ha observado también que la eficacia de la calcioterapia depende de los niveles de calcio iónico y del status renina, evidenciándose el efecto antihipertensivo del calcio preferentemente en aquellos pacientes con renina baja^{18,19}. Hay que señalar, sin embargo, que no existe ningún marcador que permita predecir de forma absoluta qué enfermo será «respondedor» al calcio, si bien se advierte mayor tendencia a la respuesta en aquellos con HTA, renina baja y sal-sensible¹⁹. En el presente estudio, lamentablemente, no disponemos de controles sanos con los que establecer comparaciones y no podemos, por tanto, definir el perfil meta-

Tabla II. Parámetros hemodinámicos y agentes vasopresores

	Basal	Placebo	Calcio oral
Gasto cardíaco (l/min).....	5,39 ± 0,5	4,92 ± 0,7	5,07 ± 0,60
Resistencias periféricas (din/cm/seg ⁻⁵).....	1.793 ± 251	1.886 ± 465	1.581 ± 323 **
Catecolaminas plasmáticas totales (pg/ml).....	403 ± 201	208 ± 94 *	269 ± 145 *
Noradrenalina (pg/ml).....	267 ± 109	163 ± 81 *	178 ± 120 *
Adrenalina (pg/ml).....	92 ± 144	32 ± 22	65 ± 94
Dopamina (pg/ml).....	43 ± 35	26 ± 13	24 ± 13
Renina (ng/ml/h).....	1,42 ± 0,6	0,84 ± 0,5 *	0,86 ± 0,4 *

* Diferencia significativa con basal.
 ** Diferencia significativa con basal y placebo.

bólico y de renina, previo a la administración de calcio, como normal o anormal. Podríamos especular que, en nuestros enfermos, los valores de renina aparentemente normales en la fase basal pueden reflejar valores «inadecuadamente bajos» para la dieta hiposódica. En un análisis de regresión múltiple en el presente trabajo, ni el calcio iónico, ni la renina, ni la PTH tuvieron valor predictivo de la respuesta tensional al calcio. Es posible que la dieta sódica y cálcica establecida y la hospitalización, entre otros factores, dificulten la definición bioquímica de nuestros pacientes. Dado el tipo de estudio realizado, sí podemos analizar aquellos «cambios» inducidos por la calcioterapia que pudieran estar relacionados con su efecto antihipertensivo.

A diferencia de lo observado con el placebo, la administración de calcio promovió un aumento del calcio iónico y del calcio total que, pese a no alcanzar significación estadística, fue importante, y un incremento significativo de la calciuria. Estos hechos, juntamente con la ausencia de variaciones de la excreción fraccionada de calcio, sugieren que el calcio oral fue efectivamente absorbido y que la respuesta calciúrica debe ser atribuida a un aumento de la carga filtrada de calcio sin modificaciones de su manejo tubular. Otros estudios²⁰ han demostrado elevaciones de la calcemia y de la calciuria, mientras que en otros trabajos no se observa aumento de la calciuria²¹. Es posible que estas diferencias se deban a variaciones en la ingesta dietética previa de calcio, en la dosis oral de calcio y en las pautas de administración que pueden modificar su absorción²².

El mecanismo por el que la administración oral de calcio disminuye la TA no está claro. Nuestros resultados evidencian una atenuación de las resistencias periféricas; sin embargo, el factor o factores que participan en este cambio son desconocidos. La dieta se mantuvo constante y no se observaron modificaciones de la excreción urinaria de sodio, por lo que los cambios de la TA no deben ser atribuidos a variaciones del balance sódico, que, además de condicionar el volumen intravascular, influencia el grado de tensión de la pared vascular y, por tanto, las resistencias periféricas²³. La ingesta de potasio y la calcemia, otro condicionante de la TA²⁴, no se modificaron a lo largo del estudio. La pequeña disminución de peso respecto a la fase basal que observamos en el presente trabajo, y que atribuimos a la disminución del aporte calórico, puede contribuir al descenso de la TA tanto en la fase de placebo como en la de calcio. La ausencia de diferencias de peso entre estas dos fases y su diferente efecto sobre la TA excluyen los cambios ponderales como única causa del efecto antihipertensivo del calcio.

Hay alguna evidencia de que el fósforo puede estar implicado en la patogénesis de la HTA. En algunos trabajos se ha encontrado una correlación inversa entre valores de TA y fosforemia y entre ingesta de fósforo y TA^{25, 26}, mientras que en otros estudios experimentales se ha demostrado que la depleción de fósforo induce una disminución de la reactividad vascular a agonistas vasopreso-

res²⁷. Todos nuestros enfermos tenían una fosforemia normal. Con la administración de calcio se observó un aumento significativo de la reabsorción tubular de fósforo (RTP) y un incremento no significativo del fósforo sérico. La causa del aumento de la RTP no está clara. No parece estar mediado por la PTH, cuyos niveles no se modificaron a lo largo del estudio. Experimentalmente se ha demostrado que la dopamina puede disminuir la RTP²⁸. Dado que tanto el calcio oral como el placebo, con el que no se observan cambios de la RTP, disminuyeron los niveles de dopamina, no parece que esta catecolamina intervenga en estas modificaciones. Finalmente, hay datos que sugieren que la administración de calcio, por mecanismos no definidos, puede afectar directamente el manejo tubular de fósforo²⁹. Cualquiera que sea el mecanismo por el que la calcioterapia modifica la RTP, los valores normales de fosforemia en todos nuestros enfermos en el transcurso del estudio hacen poco probable que el fósforo intervenga en el efecto depresor del calcio oral.

Una atenuación de la actividad simpática podría inducir un descenso de la TA. En este estudio observamos que tanto el calcio como el placebo produjeron una disminución cuantitativamente similar de los niveles plasmáticos de catecolaminas. Parece, por tanto, que estos cambios son un efecto inespecífico inherente a la hospitalización y/o pérdida de peso. En un trabajo reciente se demostró que la adición de calcio oral a una dieta rica en sodio producía un descenso de la TA y un aumento de renina, que los autores atribuyen a natriuresis y contracción de volumen³⁰. Nosotros observamos una disminución de la renina tras calcio y placebo, sin cambios en la excreción de sodio. Es posible que las diferencias en la dieta de sodio justifiquen estos diferentes resultados. Por otra parte, una disminución de la actividad simpática, reflejada por descenso de las catecolaminas, puede contribuir a una disminución de la actividad renina. Los cambios observados en estas sustancias presoras pueden ser inespecíficos y contribuir al efecto del calcio y del placebo sobre la TA. No obstante, las diferencias entre los efectos de aquéllos sobre la TA apoyan la existencia de mecanismos antihipertensivos adicionales del calcio oral.

El calcio puede promover la generación de sustancias vasodilatadoras. Se ha comprobado una mayor producción de prostaglandinas por el tejido vascular de animales con una dieta rica en calcio³¹. El grado de respuesta del músculo vascular liso y, por tanto, las resistencias periféricas depende de la permeabilidad de la membrana y de la concentración intracelular de calcio^{32, 33}. La PTH aumenta la captación de calcio por las células vasculares en cultivo³⁴. No podemos argumentar los cambios de la PTH como únicos responsables de las modificaciones de las resistencias periféricas, ya que, pese a que se observó un descenso de los niveles de PTH y AMP-c tras el calcio, éste no alcanzó significación estadística, si bien el número de casos puede limitar la significación.

Por último, es posible que el aporte oral de calcio induzca incrementos más o menos perceptibles del calcio extracelular, que, a su vez, interviene en la regulación del calcio intracelular y en la respuesta de las células musculares. En nuestro estudio, el calcio iónico aumentó de forma importante, aunque no significativa. Un incremento de la concentración extracelular de calcio puede tener efecto «estabilizador» de membrana³⁵, posiblemente inhibiendo su propio flujo transcelular a través de los canales lentos³⁶, lo que explicaría la aparente paradoja del efecto hipotensor antihipertensivo compartido del calcio y de los antagonistas del calcio.

Bibliografía

- Kuriyama H, Yushi I, Suzuki H, Kitamura K Itoh T: Factors modifying contraction-relaxation cycle in vascular smooth muscles. *Am J Physiol*, 243:H 641-662, 1982.
- Bohr DF y Webb RC: Vascular smooth muscle function and its changes in hypertension. *Am J Med*, 77(suppl 4A):3-16, 1984.
- Guazzi MD, Polese A, Fiorentini C, Bartorelli A y Moruzzi P: Treatment of hypertension with calcium antagonists. *Review Hypertension*, 5(suppl II):85-90, 1983.
- Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P y Guazzi M: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium-antagonistic agent. *Circulation*, 59:1056-1062, 1979.
- Brinton GS y Lagerquist LD: Hypertension in primary hyperparathyroidism: the role of the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab*, 41:1025-1029, 1975.
- Marone C, Baretta-Piccoli C y Weidmann P: Acute hypercalcemia hypertension in man: role of hemodynamics, catecholamines, and renin. *Kidney Int*, 20:92-96, 1980.
- Clowes GHA y Simeone FA: Acute hypocalcemia in surgical patients. *Ann Surg*, 145:530-540, 1957.
- Johnson NE, Smith EL y Freudenheim JL: Effects on blood pressure of calcium supplementation of women. *Am J Clin Nutr*, 42:12-17, 1985.
- Lyle RM, Melby CH, Hyner GC, Edmondson JW, Miller JZ y Weinberg MH: Blood pressure and metabolic effects of calcium supplementation in normative white and black men. *JAMA*, 257:1772-1776, 1987.
- Belizan JM, Villar J, Zalazar A, Rojas L, Chan H y Bryce GF: Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 146:175-180, 1983.
- Disessa T y Friedman WF: Valoración ecocardiográfica de la función cardíaca. En: *Clínicas Cardiológicas de Norteamérica*, vol. 3. Interamericana, Méjico, pp. 531-541, 1983.
- Campbell JW y Frise M: Insuficiencia cardíaca congestiva. En: *Manual de Terapéutica Médica*. Editorial Salvat. Barcelona, pp. 95-97, 1984.
- Vargas-Machuca Caballero JC: Estudio y cuantificación del gasto cardíaco mediante ecocardiografía bidimensional M-modo-Doppler. Correlación con métodos de termomodulación y angiocardiografía. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla, marzo 1990.
- Hossmann V, Fitzgerald GA y Dollery CT: Influence of hospitalization and placebo therapy on blood pressure and sympathetic function in essential hypertension. *Hypertension*, 3:113-118, 1981.
- McCarron DA: Low serum concentration of ionized calcium in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 307:226-228, 1982.
- McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Molitch M y Krutzik S: Enhanced parathyroid function in essential hypertension: A homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension*, 2:162-168, 1980.
- Folsom AR, SmithCh L, Prineas RJ y Grikmm RH: Serum calcium fractions in essential hypertensive and matched normotensive subjects. *Hypertension*, 8:11-15, 1986.
- Resnick LM, Laragh JH, Sealy JE y Alderman MH: Divalent cations in essential hypertension: relation between serum ionized calcium, magnesium and plasma renin activity. *Engl J Med*, 309:888-891, 1983.
- Resnick LM: Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension. A conceptual framework. *Am J Med*, 82(suppl 1B):16-26, 1987.
- Strazullo P, Diani A y Gulgielmi S: Controlled trial of long term oral calcium supplementation in essential hypertension. *Hypertension*, 8:1084-1088, 1986.
- McCarron DA y Morris CD: Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. A randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *Ann Intern Med*, 103:825-831, 1985.
- Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR y Fordtran JS: Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med*, 317:532-536, 1987.
- Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol*, 232(3):C165-C173, 1977.
- Krishna GG, Miller E y Kapoor S: Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med*, 320:1177-1182, 1989.
- Ljunghall S y Hedstrand H: Serum phosphate inversely related to blood pressure. *Br Med J*, 1:553-554, 1977.
- Bindels RJM, Van Den Brock LAM, Hillebrand SIW y Wokke JMP: A high phosphate diet lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 9:96-102, 1987.
- Plante GE, Lafrenière MCh, Tam PT y Sirois P: Effect of indapamide on phosphate metabolism and vascular reactivity. *Am J Med*, 84(suppl 1B):26-30, 1988.
- Cuche JL, Marchand GR, Greger RF, Lang FC y Knox FG: Phosphaturic effect of dopamine in dogs. *J Clin Invest*, 1976, 58:71-73.
- Peraino RA y Suki WN: Influence of calcium on renal handling of phosphate. En: *Renal handling of phosphate*. Edited by Shaul G. Massry and Herbert Fleisch, Plenum Medical Book Company, New York, pp. 287-306, 1980.
- Zumel MB, Gualdoni SM y Sowers SM: Reductions in total and extracellular water associated with calcium induced natriuresis and the antihypertensive effects of calcium in blacks. *Am J Hypertension*, 1:70-72, 1988.
- Shuler C, Karanja N, Dolney AM y McCarron DP: Dietary calcium supplementation enhances aortic synthesis of PGI₂ and decreases platelet thromboxane generation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Res*, 36:A432, 1988.
- Rasmussen H: Cellular calcium metabolism. *Ann Intern Med*, 98(part 2):809-816, 1983.
- Kuriyama H, Ito T, Suzuki H, Kitamura K e Itoh T: Factors modifying contraction-relaxation cycle in vascular smooth muscles. *Am J Physiol*, 243:H641-662, 1982.
- Schleiffer R, Berthelot A y Gairard A: Action of parathyroid extract on arterial blood pressure on a contraction and ⁴⁵Ca exchange in isolated aorta of the rat. *Eur J Pharmacol*, 58:163-167, 1979.
- Webb RC y Bohr DF: Mechanism of membrane stabilization by calcium in vascular smooth muscle. *Am J Physiol*, 235:C227-232, 1978.
- Hurwitz L, McGuffee LJ, Smith PM y Little SA: Specific inhibition of channels by calcium ions in smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 220:382-388, 1982.

Agradecimiento

Agradecemos a los ATS Piedad González de la Peña y Nieves Torrent Porrúa su imprescindible colaboración para la realización de este trabajo.