

PAPEL DEL CALCIO Y DE LA VITAMINA D EN LA SALUD ÓSEA (PARTE II)

A. SÁNCHEZ^a, R. PUCHE^b, S. ZENI^c, B. OLIVERI^c, A.M. GALICH^d, L. MAFFEI^e, L. PLANTALECH^d, G. POUDES^f Y C. BREGNI^g

^aCENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA, ROSARIO. ^bLABORATORIO DE BIOLOGÍA ÓSEA. FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS. UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO. ^cSECCIÓN OSTEOPATÍAS METABÓLICAS. HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. ^dSERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL ITALIANO. ^eCONSULTORIOS ASOCIADOS DE ENDOCRINOLOGÍA. BUENOS AIRES. ^fSERVICIO DE HEMODIÁLISIS Y NUTRICIÓN, SANATORIO PLAZA Y HOSPITAL ESPAÑOL DE ROSARIO. ^gCÁTEDRA DE FARMACOTECNIA, FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES.

METABOLISMO DEL CALCIO Y DE LA VITAMINA D EN EL ENVEJECIMIENTO

Los trabajos de Nordin et al¹¹⁸⁻¹²¹, Holick et al¹²², Riggs et al¹²³, Chapuy et al¹⁰⁰, MacKenna et al¹²⁴, Dawson-Hughes et al¹²⁵⁻¹²⁷, Lips et al¹²⁸, (entre otros) destacan la presencia de hiperparatiroidismo secundario en los ancianos. La mala absorción intestinal de calcio, su pérdida tubular renal, las alteraciones de la síntesis de vitamina D en la piel y del calcitriol en el riñón lo determinan. El hiperparatiroidismo favorece la pérdida de la masa ósea y la consiguiente osteoporosis. La comprensión de los mecanismos intervinientes permitió a Riggs y Melton proponer la fisiopatología de la osteoporosis senil o de tipo II¹²³.

METABOLISMO DEL CALCIO EN LA VEJEZ

El envejecimiento genera cambios en la homeostasis cálcica. En el anciano se ha observado una disminución creciente de la absorción intestinal de calcio, asociada a bajos niveles circulantes de la vitamina D y cierto grado de resistencia intestinal a la acción del calcitriol. También se ha descrito una deficiente reabsorción tubular renal de calcio^{120,121}. En modelos animales y en estudios efectuados en humanos se ha demostrado la

estrecha relación entre la absorción de calcio y el sistema de vitamina D. En efecto, se ha comprobado la disminución de los niveles circulantes de calcitriol (en animales; controvertido en estudios epidemiológicos en humanos); del número de receptores de la vitamina D en el intestino; de la síntesis de calbindina; de la captación del calcio por la membrana en cepillo, todos ellos dependientes en su síntesis y función de la presencia de calcitriol¹²⁹.

Por otra parte, las variantes alélicas del receptor de vitamina D desempeñan un importante papel en la absorción intestinal de calcio: la variante homocigota bb favorecería una mayor absorción de calcio que la variante alélica BB. Este tipo de receptor se ha observado en mujeres con osteoporosis¹³⁰. La hipoclorhidria o aclorhidria que acompaña al envejecimiento también altera la biodisponibilidad del calcio procedente de la dieta o de la ingesta farmacológica. A partir de la sexta década de la vida se observa una prevalencia de atrofia gástrica del 20%-50%. Los cuadros graves asociados con anemia perniciosa son raros pero se acompañan de osteoporosis debida a la mala absorción de calcio y a la ausencia de la secreción postprandial de calcitonina. Las alteraciones del pH gástrico no revisiten importancia en la absorción de calcio, aunque no todos los autores acuerdan con este criterio^{131,132}.

Varios autores como Gallagher et al¹³³, Nordin et al,¹¹⁸⁻¹²⁰ o MacKane et al¹³⁴ señalan la importancia de los estrógenos en la fisiopatología de la mala absorción intestinal de calcio y la pérdida tubular renal. En mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos se observó una mejoría en la absorción de calcio y la reabsorción tubu-

lar renal en comparación con controles y sus propios valores basales. Se denominó «resistencia» intestinal a la falta de respuesta al calcio y al calcitriol en mujeres menopáusicas, que incrementaban la absorción de calcio al asociarles estrógenos¹²¹. La modulación de la secreción de PTH por los estrógenos es una hipótesis defendida por Khosla et al¹³⁵, Riggs et al¹³⁶, y Cosman et al¹³⁷, entre otros. Estos autores observaron disminución de la secreción de PTH en respuesta a la hipocalcemia y ausencia de hiperparatiroidismo en las mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos postulando una carencia de modulación e hiperparatiroidismo secundario consecuente en las no tratadas.

Los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D se encuentran en rango de hipovitaminosis en los ancianos, especialmente en invierno y en los más viejos; los niveles de calcitriol se mantienen normales hasta edades avanzadas, a excepción de personas enfermas o con importante deficiencia de vitamina D¹³⁸.

En síntesis, la hipocalcemia observada en los mayores se debe entre otras causas a la mala absorción intestinal de calcio debida a la hipovitaminosis D, al hipoestrogenismo, a la llamada resistencia intestinal (suma de lo anterior y de la deficiencia de receptores de vitamina D); también a hipoclorhidria inducida por la atrofia gástrica que sobreviene con el envejecimiento.

EL METABOLISMO DE LA VITAMINA D EN LOS ANCIANOS

La vitamina D es un nutriente esencial de los organismos vivos. En los humanos su

Correspondencia: A. Sánchez.
Salta 1387, 11/4.
(2000) Rosario, SF.
Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

fuente principal es la síntesis cutánea de colecalciferol (vitamina D₃): la pro-vitamina D se transforma en vitamina D por la acción de la radiación ultravioleta. Mediante un proceso enzimático de hidroxilación, el colecalciferol se transforma en 25-hidroxivitamina D (calcidiol) en el hígado. Su dosificación establece el tenor de vitamina D del organismo. Uno de los productos finales del sistema es el 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), verdadera hormona que procede de la hidroxilación del calcidiol. Se sintetiza en el riñón, mediante la enzima 1-alfa hidroxilasa que es regulada por la PTH, la hipofosfatemia, los estrógenos, el IGF-1 (los que incrementan su actividad). La función esencial del calcitriol es estimular la absorción intestinal de calcio y fósforo, inhibir la síntesis de PTH, y madurar las progenies osteoblástica y osteoclastica¹³⁹.

El envejecimiento de la piel disminuye la síntesis de vitamina D: el mecanismo alterado es la fotoconversión. El grupo de Holick demostró que a igual intensidad en la exposición a la luz ultravioleta, los jóvenes alcanzaban niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D más elevados que los ancianos^{122,140}.

Para algunos autores la hidroxilación hepática de la vitamina D se mantiene con los años. Sin embargo Harris et al observaron que la transformación del ergocalciferol a 25-hidroxivitamina D estaba disminuida en ancianos comparados con jóvenes que recibían una carga oral¹⁴¹.

La actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal se pierde con los años. La inducción de la síntesis de calcitriol mediante el potente estímulo que es la parthormona determina una menor respuesta en los ancianos comparados con los adultos jóvenes¹⁴². Se comprueba, en suma, una cierta resistencia renal a la síntesis de calcitriol. Esta pérdida de la capacidad del riñón para la síntesis del calcitriol se observa en edades avanzadas o en sujetos enfermos o con caída de la filtración glomerular por debajo de 70 ml/min. Los descensos críticos de la 25-hidroxivitamina D se acompañan de niveles descendidos de calcitriol, en este caso por falta de sustrato¹⁴³.

El descenso del calcitriol circulante trae aparejada la disminución de la síntesis de los receptores de los órganos blanco como el intestino y las paratiroides, favorecien-

do la deficiente absorción intestinal del calcio y el hiperparatiroidismo secundario por dos vías, indirecta por la hipocalcemia y directa por la falta de inhibición de la síntesis de PTH^{138,139}.

Por otra parte, los hábitos sociales y culturales de los mayores favorecen la vida en el interior de las viviendas. La latitud y los cambios estacionales marcan diferencias en los niveles de vitamina D circulantes, los cuales dependen de las áreas geográficas y las épocas del año. El aporte natural exógeno de vitamina D se obtiene de pocos alimentos: los pescados, los hongos y huevos entre otros. En épocas de pobre radiación solar el aporte alimentario suple la síntesis cutánea, pero los alimentos ricos en vitamina D son escasos en la naturaleza. Estos factores contribuyen a la hipovitaminosis D referida de este grupo etario^{144,145}. Es por ello que algunos países adoptan políticas sanitarias de obligatoriedad en la fortificación de sus alimentos con vitamina D.

EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN VIEJOS

El hiperparatiroidismo secundario de los ancianos reconoce múltiples causas, entre otras la insuficiencia renal asociada con el envejecimiento, la edad, los años postmenopausia, la hipovitaminosis D y la pobre ingesta de calcio. En diversos estudios se han comprobado estas condiciones siendo la edad y los niveles de vitamina D los determinantes más importantes^{143,145}.

Las clásicas observaciones de Parfitt y su grupo¹⁴⁴ demostraron que niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D inferiores a 10 ng/ml se asocian con hiperparatiroidismo secundario y evidencias de trastornos óseos. Ooms et al¹⁴⁶, Lips et al¹²⁸. y Bouillon et al¹⁴⁷. efectuaron las mismas observaciones con niveles bastante cercanos: 8, 12 y 15 ng/ml, respectivamente. Sin embargo, se ha comprobado que el hiperparatiroidismo también está presente con niveles más elevados de 25-hidroxivitamina D. Varios autores coinciden en afirmar que 40 ng/ml es un rango de óptima seguridad para evitar el hiperparatiroidismo secundario. Estas conclusiones se sustentan en los trabajos de Dawson-Hughes et al¹²⁶, quienes verificaron ausencia de hi-

perparatiroidismo secundario con valores superiores a 110 nmol/ml (40 ng/ml) en un estudio poblacional efectuado en Boston; en las observaciones de Chapuy y Meunier¹⁰⁰, quienes comunicaron que con niveles de 44 ng/ml de 25-hidroxivitamina D lograron disminuir la PTH sérica en ancianas tratadas con vitamina D. Esta misma observación fue hecha por Gómez Alonso et al¹⁴⁸. en un reciente estudio efectuado en España donde no se encontró hiperparatiroidismo en los sujetos que presentaban valores circulantes de 25-hidroxivitamina D por encima de 40 ng/ml. En una exhaustiva revisión de trabajos internacionales, MacKenna y Freaney¹⁴⁹ acuerdan que el nivel de seguridad que un sujeto debe alcanzar para evitar el hiperparatiroidismo es de 40 ng/ml. Estos autores proponen una estratificación de la hipovitaminosis D y su nivel de suficiencia, que se muestra en la tabla 5.

Se considera que hay *deficiencia de vitamina D* cuando los niveles séricos de calcidiol son inferiores a 10 ng/ml; con ellos el paciente presenta bioquímica de hiperparatiroidismo secundario y evidencias clínicas de osteopatía asociada. La insuficiencia de vitamina D corresponde a niveles bajos de 25-hidroxivitamina D, sin anomalías clínicas (aunque sí bioquímicas) pero con riesgo de desarrollarlas si se prolonga en el tiempo la hipovitaminosis D. Estos niveles oscilan entre 10-20 ng/ml. La zona de hipovitaminosis comprendida entre 20-40 ng/ml es discutida. Para algunos autores como Chapuy et al¹⁵⁰ el rango de suficiencia es superior a 31 ng/ml, y se basan en un estudio poblacional de adultos donde se observó elevación de los niveles circulantes de PTH (superiores a 36 pg/ml) en los sujetos con niveles de vitamina D inferiores al descrito. A iguales conclusiones se llegó en Boston en el estudio poblacional de pacientes hospitalizados¹⁵¹.

Es difícil establecer el efecto diferencial de la ingesta de calcio y los niveles de vitamina D en el desencadenamiento del hiperparatiroidismo. En estudios efectuados en pacientes con niveles óptimos de vitamina D se comprobó que la simple sustitución con calcio disminuía los niveles de PTH. Pero en estado de deficiencia importante de vitamina D la sustitución con calcio no es suficiente para mejorar el hi-

Tabla 5
Estratificación de los niveles de 25-hidroxivitamina D según MacKenna y Freaney¹⁴⁹

Status de vitamina D	25(OH)D, nmol/ml	25(OH)D, ng/ml
Deseable	> 100	> 40
Hipovitaminosis D	< 100	< 40
Insuficiencia	< 50	< 20
Deficiencia	< 25	< 10

perparatiroidismo asociado. Se requiere de ambos elementos para corregir la disfunción paratiroidea desencadenada.

Riggs et al¹³⁶ postulan que el hiperparatiroidismo de los ancianos está determinado por la carencia de calcio y vitamina D, pero fundamentalmente por el hipoestrogenismo crónico que altera los mecanismos fisiológicos de la absorción intestinal y la excreción renal de calcio, y la modulación de la secreción de PTH. No todos los autores aceptan esta hipótesis.

Como resumen de esta sección podemos subrayar que el hiperparatiroidismo secundario se revierte con dosis adecuadas de calcio y vitamina D.

IMPACTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN EL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo de los ancianos está desprovisto de estrógenos y andrógenos. La secreción sistémica de hormona de crecimiento e IGF-1, y la síntesis de factores locales como IGF-1 e IGF-2 se hallan disminuidas. El hueso se encuentra en una fase de pobre actividad anabólica y sin protección ante los estímulos que desencadenan la actividad resortiva. El incremento de PTH trae como consecuencia el aumento de la remodelación ósea, con el consiguiente balance negativo y por ende la osteoporosis. La principal complicación en los mayores es la fractura de cadera que acarrea comorbilidad y dependencia y tiene altas tasas de mortalidad¹⁴⁵.

Los marcadores óseos de remodelación dan cuenta de este fenómeno. En nuestro estudio poblacional de adultos jóvenes (edad promedio 29,6 años) y sujetos mayores de 65 años (edad promedio 71,2 años) observamos variaciones estacionales de los marcadores óseos asociadas a los incrementos y descensos de la PTH, reflejo de los cam-

bios estacionales de vitamina D tanto en jóvenes como ancianos¹⁵². En esta población se ha observado un mayor incremento de la remodelación ósea con respecto a los jóvenes. El mismo se adscribe a mayores concentraciones de PTH y al hipoestrogenismo (tabla 6).

En estudios realizados mediante densitometría se verificaron variaciones estacionales de la densidad mineral que correlacionaron con la deficiencia de vitamina D y con el hiperparatiroidismo asociado: descenso en invierno e incremento en verano, en latitudes altas como el estado de Maine¹⁵³. Numerosos trabajos dan cuenta de que la insuficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo asociado favorecen la disminución de la densidad mineral ósea en el fémur proximal. De acuerdo a los datos de Ooms et al y Cummings et al, un nivel de 25-hidroxivitamina D cercano a 4 ng/ml se acompaña de un riesgo relativo de padecer fractura de cadera de 1,8^{146,154}.

En nuestra observación de ancianos insti-

tucionalizados comprobamos una correlación positiva de niveles de vitamina D con la densidad mineral ósea (DMO) en radio medio ($r=0,55$; $p < 0,001$)¹⁵⁵. En un grupo etario de menor edad y ambulatorio, Fradinger y Zanchetta encontraron una correlación negativa entre PTH sérica y DMO en el raquis lumbar ($r = -0,26$; $p < 0,02$) y en cuello femoral ($r = -0,26$, $p < 0,02$)¹⁵⁶.

La osteomalacia está vinculada a la deficiencia crónica de vitamina D en rangos inferiores a 10 ng/ml, asociada a la deficiencia crónica de ingesta de calcio. Hordon et al¹⁵⁷ verificaron osteomalacia en piezas quirúrgicas de cabezas femorales de los pacientes con hipocalcemia e importante deficiencia de vitamina D. MacKenna y Freaney sostienen que la deficiencia de vitamina D durante períodos prolongados, asociada a pobre ingesta de calcio, evoluciona a la osteomalacia; pero si el aporte de calcio es normal, la consecuencia será la osteoporosis¹⁴⁹.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPOVITAMINOSIS D EN LOS ANCIANOS

En los países europeos la hipovitaminosis D constituye un problema de salud pública. La prevalencia de hipovitaminosis D tiene un rango del 8% al 60%¹²⁴. Los

Tabla 6
Marcadores de remodelación ósea, calcemia, parathormona y niveles circulantes de vitamina D, en una población ambulatoria de adultos mayores de 65 años, en la ciudad de Buenos Aires

	Adulto > 65 a. (n: 49) Invierno	Adulto > 65 a. (n: 44) Verano	Adulto joven (n: 34) Invierno	Adulto joven (n: 34) Verano
Calcemia, mg%	9,6±0,4	9,5±0,5	9,5±0,7	9,6±0,5
PTH, pg/ml	75,2±43,2	63,6±34,8	38,3±9,9 ⁺	28,9±18,7 ⁺⁺⁺
25OHD, ng/ml	17,3±7,5	28,6±10,0*	17,1±8,1	32,5±12,8**
F. Alc, UI/ml	134,5±4,9	101,0±5,4*	96,3±3,2 ⁺	84,0±4,9
Trap, UI/ml	3,9±0,1	2,7±0,1*	3,2±0,1 ⁺	2,5±0,1**
Ca/cr u 2 hs	0,200±0,1	0,121±14,4*	0,137±10,2 ⁺⁺	0,93±14,2**
OHP/cr u 2 hs	0,17±0,01	0,05±0,01*	0,08±0,01 ⁺⁺	0,04±0,02**

Valores normales (vn) y abreviaturas: Calcemia vn: 8,5-10,5 mg%; PTH (parathormona) vn: 40-100 pg/ml; 25OHD (25-hidroxivitamina D) vn: ver arriba; F.alc. (fosfatasa alcalina vn: 80-190 mUI/ml); Trap (fosfatasa ácida tartrato-resistente) vn hasta 4,5 mUI/ml; Ca/cr u 2 horas (índice de calcio en relación con la creatinina urinaria de ayuno, recolección efectuada en dos horas) vn < 0,100; OHP/cr u (índice hidroxiprolina en relación con la creatinina urinaria efectuado en orina de ayuno, recolección de dos horas) vn < 0,05. * p < 0,001 adultos > 65 años invierno frente a verano. ** p < 0,001 adultos jóvenes invierno frente a verano. + p < 0,001 adultos > 65 años frente a adultos jóvenes en invierno. ++ p < 0,01 adultos > 65 años frente a adultos jóvenes en invierno. +++ p < 0,001 adultos > 65 años frente a adultos jóvenes en verano.

menores porcentajes corresponden a los países escandinavos, en los cuales la fortificación de productos lácteos con vitamina D es obligatoria y donde el uso de lámparas solares y suplementos orales de vitamina D protege a la población. El interesante estudio Euronut Seneca¹⁵⁸ efectuado en 16 pequeñas ciudades de Europa reveló que el 36% de los varones y el 43% de las mujeres presentaban niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 12 ng/ml. Las poblaciones más afectadas fueron las del sur de Europa. A pesar de la baja latitud, los hábitos socioculturales influyeron en la escasa exposición a la luz solar, que justifica la hipovitaminosis D encontrada. Los trabajos de Chapuy et al^{100,149} (EPIDOS y DECALYOS) comprobaron también niveles promedio de 17 ng/ml en mujeres ancianas ambulatorias de Francia con presencia de hiperparatiroidismo asociado. En las mujeres institucionalizadas, un 42% presentaban valores de 25-hidroxivitamina D iguales o inferiores a 12 ng/ml, y 16% valores superiores a 25 ng/ml. Ambos estudios demuestran el problema de la hipovitaminosis D, que no sólo se debe a las altas latitudes geográficas, sino que también se adscribe a hábitos sociales, culturales y económicos. Ooms et al en su clásico trabajo en la población holandesa comprobaron que un 65% de las personas institucionalizadas presentaban deficiencia de vitamina D¹⁵⁹.

En Estados Unidos la suplementación con vitamina D en los alimentos es obligatoria y por ello los niveles de 25-hidroxivitamina D de su población son superiores a los europeos¹²⁴. De todos modos en altas latitudes (Boston) se observó franca hipovitaminosis D en ancianos, especialmente en invierno, más prevalente en los afroamericanos y en los de bajos ingresos económicos¹²⁷.

En nuestro país, estudios realizados en ancianos institucionalizados de la ciudad de Buenos Aires (edad promedio: 81,9 años) revelan grave deficiencia de los niveles de vitamina D en invierno e insuficiencia en verano¹⁵⁵. En la población ambulatoria de la misma ciudad (edad promedio: 71,8 años) comprobamos deficiencia de vitamina D en 14,5% de la población (en invierno), y valores de entre 10 y 19 ng/ml en el 51%. En verano solamente el 20,5% de los estudiados superaban el valor de

40 ng/ml. Se comprobó hiperparatiroidismo secundario en un 28 y 20% de los sujetos con hipovitaminosis D (en invierno y verano, respectivamente)¹⁵². Si bien nuestros promedios de 25-hidroxivitamina D coinciden con el estudio EPIDOS, los niveles de deficiencia son menores. Esto puede adscribirse a la latitud geográfica de Buenos Aires (34° S), y al clima menos riguroso, que predispone a más salidas fuera de las viviendas. En Buenos Aires la fotoconversión de vitamina D es continua en todo el año, aunque con menor intensidad en invierno (tabla 7).

El estudio realizado por Fradinger y Zanchetta¹⁵⁶ reveló baja prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población de mujeres postmenopáusicas (5,6%) asociado a hiperparatiroidismo secundario en 7,6% de los pacientes. En nuestro estudio se efectuaron evaluaciones puntuales en invierno y verano observándose carencia de deficiencia en verano y 14,8% presentaban valores menores a 10 ng/ml en pleno invierno. El otro estudio argentino mencionado extendió sus observaciones a todo el año.

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral llevó a cabo dos estudios multicéntricos: el primero de ellos se realizó en los meses de invierno de 2000

en la ciudad de Buenos Aires sobre 169 sujetos sanos de edad promedio 71,5 años¹⁶⁰. El estudio estaba dirigido a evaluar las características socioeconómicas de la población, el tiempo de exposición al aire libre, el consumo de alimentos naturalmente ricos en vitamina D (pescados, hongos, entre otros). Se demostraron niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en rango de hipovitaminosis D (17,4 ± 0,23 ng/ml); baja exposición horaria a la luz solar (4,3±0,6 horas semanales promedio de salidas al aire libre); 48,5% de la población no se exponía al aire libre. Aquellas personas que ingerían más cantidad de alimentos ricos en vitamina D presentaban valores más elevados de 25-hidroxivitamina D. Se observaron mejores niveles de vitamina D en la población de alta clase socio-económica, la que se exponía más tiempo al aire libre, y consumía alimentos naturalmente ricos en vitamina D (tabla 8). En el año 2001 se efectuó el segundo estudio en 369 personas ambulatorias mayores de 65 años (edad promedio: 71,9 años) de las ciudades del norte, centro y sur de la Argentina. En el mismo se objetiva (datos no publicados) que la latitud influye en el tenor de vitamina D de la población. Uno de cada 4 sujetos estudiados en la ciudad de Ushuaia presentó valores de 25-hidroxivitamina

Tabla 7

Valores de 25-hidroxivitamina D (ng/ml) en ancianos institucionalizados y ambulatorios comparados con adultos jóvenes de la ciudad de Buenos Aires, determinados en meses de invierno y verano

Población	25(OH)D invierno (x±ee)	25(OH)D verano (x±ee)	p
Adultos mayores institucionalizados ³⁹	6,9±0,9 (n: 55)*	14,4±1,2 (n: 67)*	<0,001
Adultos mayores ambulatorios ³⁶	17,3±1,1 (n: 49)	28,6±1,7 (n: 34)	<0,001
Adultos jóvenes ³⁶	17,1±0,5 (n: 44)	32,5±2,3 (n: 32)	<0,001

* p < 0,001 ancianos institucionalizados frente a ambulatorios y adultos jóvenes. (x±ee): media ± error estándar.

Tabla 8

Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, horas de exposición al aire libre y consumo de alimentos naturalmente ricos en vitamina D según dase socioeconómica (cse)

	cse alta	cse media	cse baja
25(OH)D ng/ml	20,7±2,1*	17,4±1,8	16,7±0,7
Aire libre, h/semana	5,5±1,6**	3,3±0,6	1,4±0,6
Alim. ricos en vit. D (veces/sem.)	2,6±0,2***	1,7±0,1	1,6±0,1
n	23	54	74

* p < 0,01 alta frente a baja cse; ** p < 0,035 alta frente a media frente a baja cse; *** p < 0,001 frente a media frente a baja cse.

D inferiores a 10 ng/ml; en la región norte del país esto se verificó solamente en el 2% de los evaluados (tabla 9).

Las variaciones promedio de 25-hidroxivitamina D responden a la latitud geográfica que determina días de menor luminosidad y diferentes incidencias de los rayos solares sobre la tierra. El rigor del clima favorece la vida en el interior de los habitantes del sur del país. El grado comparable de deficiencia de vitamina D que se observa en el centro y sur del país puede adscribirse a que la población de una gran ciudad como Buenos Aires está incluida en el análisis. En la gran urbe, el tipo de vida y el habitat favorecen la reclusión en el interior de edificios y viviendas.

INTERVENCIÓN CON CALCIO Y VITAMINA D EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

El tratamiento con calcio y vitamina D en personas de edad avanzada previene el hipertiroidismo secundario y las fracturas osteoporóticas¹⁶¹⁻¹⁶³.

Es difícil establecer si la terapéutica única o combinada favorece la reducción de la tasa de fracturas. Recker et al¹⁶³ demostraron en una población de mujeres ancianas con fracturas previas y baja ingesta de calcio que el tratamiento exclusivo con 1.200 mg/d de calcio lograba prevenir las fracturas vertebrales. En el mismo sentido, y después de medicar a la población con una dosis única de 300.000 UI de vitamina D, Chevalley et al¹⁶⁴ comprobaron que en las pacientes tratadas con 800 mg de calcio la incidencia de fracturas vertebrales disminuía, comparada con la de aquéllas que recibieron placebo. La po-

blación de personas mayores de 65 años se favorece con el tratamiento sustitutivo de calcio, no así las mujeres con menopausia reciente.

El estudio DECAVLOS de ancianas institucionalizadas en Francia¹⁰⁰, puso de relieve que las dosis diarias y fisiológicas de vitamina D (800 UI) asociadas con 1.200 mg/d de calcio previenen la fractura de cadera en el 23% de las mujeres tratadas; la protección conferida contra fracturas no vertebrales está en el mismo rango, en una observación efectuada en un período de 3 años. En ese estudio se objetivó en los primeros 18 meses un descenso de la PTH de 46% con respecto al valor inicial.

El trabajo finlandés de Heikinheimo¹⁶⁵ ha demostrado también que la dosis anual preventiva de ergocalciferol inyectable (150.000 o 300.000 UI) lograba disminuir la incidencia de fractura de cadera en el 22%, y la de los miembros superiores en el 52% de los tratados (frente a placebo). En este estudio se comprobó también la disminución de los niveles de fosfatasa alcalina, probable reflejo de la disminución de la actividad resorptiva.

El tercer trabajo de importancia es el efectuado en los Estados Unidos por Dawson-Hughes et al¹⁰¹, quienes han observado un riesgo relativo de fracturas no vertebrales de 0,5 en hombres y mujeres tratados diariamente con 700 UI de vitamina D, asociados a 500 mg suplementarios de calcio y dieta rica en calcio, con un aporte total que superaba los 1.000 mg/d de este elemento. La PTH circulante descendió un 33% en relación con los valores iniciales. En contraposición, dos trabajos no lograron prevenir nuevas fracturas: Lips et al¹⁶⁶ y Meyer et al¹⁶⁷ tratan a su población con 400 UI/d de vitamina D sin sustitución de calcio. En ninguno de ambos estudios se logró reducir el nivel circulante de PTH, sugiriendo que las dosis de vitamina D no

fueron suficientes y que el aporte adicional de calcio es necesario.

Por otra parte el estudio observacional MEDOS da cuenta de que los sujetos tratados con vitamina D disminuyeron la incidencia de fracturas de cadera ante mínimos traumas en un 26%, siendo la población de menor cociente ponderoestatural y mayor de 80 años la más beneficiada¹⁶⁸.

Del análisis de estas investigaciones se desprende que la población de adultos mayores de 65 años se beneficia con el tratamiento combinado de calcio y vitamina D, disminuyendo la incidencia de fracturas en un porcentaje que oscila entre el 22% y 70% según las series. Dosis diarias superiores a 400 UI de vitamina D asociadas con 1.200 mg de calcio previenen las fracturas no vertebrales en los ancianos. Los mayores de 80 años, y la población de pacientes de bajo cociente ponderoestatural, son los más beneficiados.

DOSIS RECOMENDADAS DE CALCIO Y VITAMINA D EN LOS ANCIANOS

La dosis recomendada de calcio surge de la evaluación del balance de calcio del organismo. En investigaciones realizadas con gluconato de calcio la ingesta superior a 800 mg/d de calcio elemental determina un balance positivo. A las mismas conclusiones se llegó con la ingesta de leche en proporciones crecientes. Spencer y otros autores observaron que el balance es positivo a partir de un aporte de calcio de 1.200 mg/d¹⁶⁹.

Estos estudios, generalmente efectuados en mujeres osteoporóticas, indican cuál es el menor nivel necesario, pero no cuál es su techo. La Conferencia de Consenso (1994) de los *National Institutes of Health*⁴³ recomendó una dosis diaria de 1.500 mg en hombres y mujeres mayores de 65 años, teniendo en cuenta la mala absorción intestinal de calcio extensamente referida. En mujeres menopáusicas que reciben estrógenos la dosis recomendada es de 1.000 mg/d de calcio elemental.

¿Cuáles son las dosis diarias óptimas de vitamina D en los ancianos? Por lo expuesto oscilan entre 400 y 800 UI. La Academia Nacional de Ciencias de los Esta-

Tabla 9

Evaluación de los niveles de vitamina D y grados de hipovitaminosis D en personas mayores de 65 años de las regiones del norte, centro y sur de la República Argentina

Región geográfica	25(OH)D ng/ml (x±de)	Deficiencia de vit. D
Norte (n: 60)	20,6±7,4	2%
Centro (n: 201)	17,8±8,0**	12%
Sur (n: 90)	14,3±5,6*	13%

* p < 0,001 frente a centro y norte. ** p < 0,03 frente a norte. x±de: media ± desvío estándar.

dos Unidos modificó los requerimientos diarios de vitamina D en 1997, proponiendo una ingesta adecuada de 400 UI/d en sujetos con edades de 51-71 años; en los mayores de 71 años, 600 UI/d. Aquellos que no se exponen a la luz del día deberán incrementar el aporte en 200 UI/d. La máxima dosis diaria aceptada es 2.000 UI/d^{170,171}.

EL APOORTE DE CALCIO Y VITAMINA D EN LOS ANCIANOS

En nuestro medio disponemos de diferentes compuestos de calcio y vitamina D en los ancianos:

1. Carbonato de calcio de pobre absorción en hipoclorhidria, requiere pH gástrico ácido. Se aconseja ingerirlo después de las comidas. La dosis habitual de 1.000 mg/d de calcio elemental está contenida en dos tabletas.
2. Gluconato de calcio, de mala absorción comparado con el citrato de calcio cuando hay hipoclorhidria.
3. El citrato de calcio tiene absorción independiente del pH gástrico, y buena biodisponibilidad.

Los diversos fármacos de vitamina D disponibles en el medio se resumen en:

1. Ergocalciferol gotas de 400 o 2.400 UI.
2. Alfacalcidol: análogo del calcitriol. Cápsulas de 0,25 o 1 µg.
3. Calcitriol: cápsulas o comprimidos de 0,25 µg.

Compuestos combinados de calcio y vitamina D: en general se trata de carbonato o citrato de calcio en dosis de 250-600 mg de calcio elemento, asociado a 125-400 UI de vitamina D.

Como conclusión de este apartado: la osteoporosis senil del anciano se debe a las alteraciones del metabolismo del calcio y de la vitamina D, asociadas a la carencia de estrógenos. La resultante final es la mala absorción intestinal de calcio, la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario desencadenado. La hipovitaminosis D es frecuente en esta población, como se ha observado en múltiples estudios epidemiológicos. Niveles menores de 10 ng/ml

de 25-hidroxivitamina D se asocian a elevaciones de PTH, y clínica de osteoporosis u osteomalacia. Los niveles óptimos de vitamina D circulante deberían superar los 30-40 ng/ml según el criterio de distintos autores. La corrección del hiperparatiroidismo secundario previene la incidencia de fracturas en un 22%-70% según las series. Se recomiendan dosis promedio de vitamina D de 600 UI/d de acuerdo a la edad y a la exposición a la luz solar, e ingerir 1.500 mg/d de calcio. En toda población convendría estimar el nivel de vitamina D en los adultos mayores de 65 años, pues medidas sanitarias de bajo coste permiten corregir la deficiencia.

RECOMENDACIONES SOBRE INGESTA DE CALCIO Y VITAMINA D

El calcio que contienen los alimentos después de ser ingeridos, es ionizado en el medio ácido del estómago y en el intestino interacciona con los demás componentes de la dieta formando complejos de cuya solubilidad depende la absorción del calcio. En consecuencia algunos aminoácidos, péptidos, los citratos, la lactosa y otros compuestos favorecen su absorción, mientras que oxalatos, fitatos, ácidos grasos de cadena larga, fluoruros, fosfatos y ciertas fibras forman compuestos insolubles que disminuyen o alteran su absorción.

Las necesidades fisiológicas están determinadas por las del esqueleto e implican un proceso adaptativo, cuya regulación está a cargo del sistema endocrino y en el cual el intestino desempeña un papel fundamental¹⁷².

Las dificultades acerca de la valoración del estado nutricional y la adaptación del organismo a amplios rangos de ingesta han dado lugar a recomendaciones diferentes, cuyas cifras varían o dependen de acuerdo con los criterios que se utilizan.

El calcio es un nutriente esencial, no producido por el organismo, por lo tanto su ingesta debe ser valorada en cada individuo en particular.

La deficiencia dietética del calcio no lleva a rápidas alteraciones de sus efectos bioquímicos pero hay situaciones a considerar en los casos de baja ingesta: a) la reducción del tamaño de su reserva ósea; b) la

reducción de la cantidad de calcio que no es absorbido de los alimentos, y c) la alteración o los efectos colaterales de otros sistemas del organismo sobre los aparatos reguladores que protegen contra la hipocalcemia. El efecto del calcio de la dieta en el esqueleto es directo. La masa ósea (medida de la reserva del calcio) es función directa de la ingesta durante y después del crecimiento. Existe una clara evidencia en alrededor de 80 estudios observacionales de que hay una asociación directa entre la ingesta de calcio, la masa ósea pico, la pérdida de hueso y la producción de fracturas¹⁷³.

Actualmente las ingestas recomendadas según diversos organismos varían, y se muestran en las tablas 10 y 11. La nomenclatura también varía, y según las siglas en inglés tenemos: *Recommended Daily Allowances* (RDA), *Recommended Daily Intake* (RDI), *Recommended Nutrient Intake* (RNI), *Reference Nutrient Intake* (RNI), *Population Reference Intake* (PRI), entre otras. Lo que debe comprenderse es que se trata de valores de referencia para poblaciones, y sólo indican la probabilidad estadística de que una ingesta determinada, promediada en cierto período, es suficiente (o insuficiente) para satisfacer los requerimientos nutricionales de un individuo. Para seleccionar estos valores los expertos toman en cuenta las necesidades metabólicas normales de sujetos sanos en base a la evidencia científica disponible, sin que importen los requerimientos extra impuestos por estados de enfermedad. Luego se agrega una cantidad equivalente a 2 desvíos estándar de la variación en el requerimiento, para considerar diferencias individuales. Cuando la variación no se conoce generalmente se agrega un 10%-15% del requerimiento promedio calculado¹⁷⁴.

FUENTES ALIMENTARIAS DE CALCIO

El calcio no es un mineral abundante en la mayoría de los alimentos de consumo habitual, por lo tanto la leche y los derivados lácteos son los principales aportadores; se exceptúan la manteca y la crema de leche, salvo que sean enriquecidas con calcio. En los quesos las cifras varían ampliamente

Tabla 10
Ingestas recomendadas de calcio en sujetos adultos (en mg/día)

País o región	Edad	
	< 50 años	> 50 años
Australia, 1991 ¹⁷⁵	800	800-1.000 ^a
Comunidad Europea, 1993 ¹⁷⁶	700	700
Francia, 2001 ¹⁷⁷	900	900-1.200 ^b
EUA (NIH), 1994 ⁴³	1.000	1.000-1.500 ^c
Reino Unido, 1998 ¹⁷⁸	700	700
EUA/Canadá, 1997 ²⁷	1.000	1.200
Mercosur, 1994*	800	800

* Resolución GMC 18/94. ^aEl valor más alto, para mujeres mayores de 54 años. ^bEl valor más alto, para mujeres mayores de 55 y varones mayores de 65 años. ^cEl valor más alto, para mujeres mayores de 50 sin sustitución estrogénica, y para varones y mujeres mayores de 65 años.

Tabla 11
Recomendaciones actuales de ingesta de vitamina D para adultos, en µg/día (1 µg = 40 UI)

País o región	Edad	
	< 50 años	> 50 años
Australia, 1991 ¹⁷⁵	0 ^a	0 ^a
Comunidad Europea, 1993 ¹⁷⁶	0-10 ^b	0-10 ^{b,c}
Francia, 2001 ¹⁷⁷	5	5/10-15 ^d
Reino Unido, 1998 ¹⁷⁸	0 ^e	0/10 ^{c,e}
EUA/Canadá, 1997 ²⁴	5 ^f	10/15 ^f
Mercosur, 1994*	5	5

* Resolución GMC 18/94. ^a10 µg/d en sujetos institucionalizados si no se exponen durante 1-2 horas por semana a la luz solar en verano. ^bEl rango de valores indica que los sujetos deben ser capaces de generar suficiente vitamina D por medio de la exposición al sol, sin necesidad de suplementos dietarios. La parte alta del rango es para sujetos con mínima síntesis endógena. ^{c,d}La cifra mayor es para mujeres y varones mayores de 65 años. ^eLa cifra mayor es para «grupos de riesgo». ^fEn ausencia de adecuada exposición solar. ^gLa cifra mayor es para ancianos de ambos sexos (mayores de 70 años).

por dos razones fundamentales: por un lado, según el proceso de elaboración y el tipo, y por el otro, las diferentes marcas comerciales que además actualmente elaboran nuevos quesos industrializados a los que se les añade calcio extra. Las verduras también lo aportan pero son de baja biodisponibilidad.

Es importante tener en cuenta entonces que el calcio de los alimentos no puede ser contabilizado como tal debido a las interacciones que éste sufre en el intestino con otros componentes que varían su absorción; por lo tanto su contenido en miligramos por cien gramos o por ración, es sólo una referencia a tener en cuenta.

Debido a la creencia habitual de que los derivados lácteos producen tendencia a la obesidad por su contenido graso y su alta densidad calórica, algunos autores investigaron esa condición y encontraron que

hay evidencia de que el consumo de lácteos en cantidades adecuadas para las recomendaciones de ingesta de calcio no conducen a la obesidad. Además los autores observaron que los patrones de consumo de lácteos a través del tiempo muestran una tendencia a mantenerse, aunque hay un grupo que tiende a disminuir su ingesta después de un tiempo¹⁷⁹.

La suplementación con la leche y sus derivados ha mostrado mejorar la calidad nutricional de la dieta en mayor grado que el calcio solo¹⁸⁰. Además, hay que tener en cuenta que la proteína de la leche ejerce efectos anabólicos en el hueso por las interacciones con el IGF-1^{181,182}. Según otros autores la proteína básica de la leche suprime directamente la resorción ósea mediada por osteoclastos, resultando en la prevención de la pérdida de masa ósea en modelos animales^{91,183}.

El calcio dietético y la ingesta de leche a edades específicas puede tener influencia sobre el contenido del mineral óseo durante el desarrollo del pico de masa ósea. Los resultados de un estudio de Teegarden et al están en consonancia con la hipótesis de que una alta ingesta de leche durante la adolescencia está asociada a un mejor contenido de mineral en los huesos en el período de desarrollo del «pico de masa ósea»; además, el hábito de tomar leche en la adolescencia podría contribuir a conservar el hábito por muchos años. Los autores concluyen que el estudio mostró la importancia de la ingesta de leche en niños y adolescentes como la ingesta de calcio necesaria para optimizar el logro del pico de masa ósea. Las ingestas del calcio dietético declinan desde la niñez hacia la adolescencia, lo que produce un ingreso subóptimo de calcio en el período crítico. Los resultados de este estudio sugieren que aunque la ingesta de leche puede disminuir con el tiempo, el desarrollo de hábitos dietéticos que incluyan ingestas frecuentes de leche durante la infancia y la adolescencia es probable que conduzcan a ingestas mayores de calcio en los siguientes años de la vida. En consecuencia, las recomendaciones a la población deberían continuar enfatizando el incremento de la ingesta cálcica (en ausencia de intolerancia a la lactosa) por el aumento de la ingesta de leche en el período del desarrollo del pico de masa ósea¹⁸⁴.

La insuficiencia nutricional de calcio puede deberse a una baja ingesta y/o a una baja disponibilidad, es decir, una absorción o utilización inadecuada del calcio por el organismo. Excluyendo los lácteos se estima que las dietas occidentales proporcionan en promedio 300-400 mg de calcio por día.

Debería prestarse atención a las dietas bajas en calorías que con frecuencia contienen bajos niveles de calcio, especialmente en mujeres. Con dietas de 1.200 kilocalorías o menos es difícil satisfacer las recomendaciones de calcio y vitaminas. Se sabe además que diversos componentes de la dieta influyen en la biodisponibilidad del calcio. Así, las fibras y sustancias de alimentos fibrosos como el ácido oxálico y el ácido fítico (por ejemplo el contenido en el salvado de trigo), disminuyen su absor-

ción. Por otro lado ciertos azúcares como la sacarosa, la fructosa, la xilosa, la glucosa y la lactosa (de la leche) favorecen su absorción.

Actualmente la industria alimentaria está suplementando con calcio los jugos de frutas, el pan, los cereales de desayuno, la harina; pero deben consultarse en sus etiquetas no sólo el contenido de calcio sino su biodisponibilidad.

Las personas con intolerancia a la lactosa pueden no sufrir síntomas si consumen derivados de la leche en pequeñas cantidades y ligada a otros alimentos, o bien recurrir a nuevos alimentos fortificados o suplementos de calcio¹⁸⁵.

Basándose en sus observaciones, Andon et al dicen que la absorción del calcio que contienen los jugos de manzana y naranja fortificados con citrato de calcio es alta, y que estos alimentos constituyen por lo tanto un vehículo potencialmente importante para aportar dicho elemento. La mayor absorción del calcio citrato que contiene el jugo de manzana con respecto al adicionado al de naranja es debido a la diferencia del contenido de carbohidratos y ácidos orgánicos de los jugos. Este trabajo sugiere que se pueden formular bebidas modificando su composición, para lograr una mejor absorción del calcio que contienen las mismas¹⁸⁶.

En mujeres postmenopáusicas la ingesta de calcio y sodio de la dieta medida por la excreción de sodio y otras variables es determinante de la densidad ósea en algunas regiones esqueléticas. A mayor ingesta cálcica menor es la pérdida de hueso, y a mayor ingesta de sal mayor es la pérdida ósea. En consecuencia se deben equilibrar los ingresos de estos dos nutrientes. Los datos sugieren que con una ingesta de calcio de 1.000 mg/d, pero con una ingesta de sodio inferior a 2.000 mg, no habrá pérdida ósea¹⁸⁷.

En un artículo de revisión recientemente publicado los autores se plantean que examinando la evidencia sobre los alimentos lácteos y la salud ósea encuentran que hay marcadas diferencias en la composición de los nutrientes de los alimentos lácteos y en los efectos esperados en la masa esquelética. El alto contenido de calcio de los quesos procesados puede contener además altas proporciones de sodio y proteínas, los

cuales pueden producir aumentos de la calciuria. Por lo tanto puede haber alimentos cuyo perfil no proporciona beneficios absolutos a la masa ósea. En consecuencia, no todos los alimentos lácteos son vehículos equivalentes para el calcio dietético y pueden no ser buenas opciones para una óptima salud ósea¹⁸⁸.

Los expertos en nutrición recomiendan obtener el calcio adecuado de los alimentos, según el *National Dairy Council*¹⁸⁹. En la tabla 12 se muestran algunos alimentos que contienen aproximadamente 300 mg de calcio por porción; en la tabla 13 el contenido en calcio de los alimentos más comunes.

La biodisponibilidad del calcio depende de las variedades de alimentos y de la calidad de la dieta en toda su composición. Por ejemplo, en dietas con alto contenido de fibras se han observado balances negativos de calcio. En contraste, con dietas ricas en vegetales con bajo o moderado contenido de oxalato (coles) la absorción puede ser más adecuada. Por último, aunque la absorción es baja a partir de los cereales y harinas, cuando son reforzados con calcio pueden contribuir a la dieta cálcica ya que el pan es un alimento de consumo habitual¹⁹¹.

FUENTES ALIMENTARIAS DE VITAMINA D

La fuente más importante de vitamina D deriva de la exposición de la piel a la radiación UV de la luz solar y por lo tanto es importante considerar la exposición al sol, dependiendo de la ubicación geográfica y de la época del año.

La otra fuente de vitamina D es la que proviene de la dieta, que en las personas que no se exponen al sol adecuadamente pasa a ser muy importante. La vitamina D es absorbida por el intestino delgado y transportada al hígado, donde es transformada. Debido a la escasez de alimentos ricos en vitamina D, el enriquecimiento de alimentos, en especial la leche, ha sido una preocupación permanente de la tecnología y la industria alimentaria. Los pocos alimentos que la proveen son el huevo y la grasa de los lácteos (tabla 14). Los aceites de hígado de pescado también la contienen, pero no se consideran alimentos. En referencia a la pérdida de masa ósea en la menopausia, algunas investigaciones han demostrado que está parcialmente regulada por la ingesta dietética de la vitamina D¹⁹³.

Aunque las nuevas DRI para la vitamina D en los adultos son de 5 µg (200 UI) por día, las recomendaciones beneficiosas están más cercanas a los 10-12,5 µg (800-900 UI) por día, sobre la base de los estudios de mediciones de la densidad ósea y la prevención de las fracturas en los ancianos. Por esta razón las DRI han aumentado las recomendaciones para los mayores de 70 años a 600 UI por día¹⁹⁴ (tabla 11).

EL CALCIO SUPLEMENTARIO PUEDE CONSIDERARSE UN TRATAMIENTO

Muchos estudios epidemiológicos muestran una asociación entre el consumo de calcio a lo largo de la vida y el riesgo elevado de fractura (o la baja densidad mi-

Tabla 12

Alimentos que proveen aproximadamente 300 mg de calcio

Alimentos	Porción
Leche	1/3 taza de leche en polvo 1 taza de leche líquida, descremada o entera 1 taza de yogur
Queso	45 g de <i>cheddar</i> 50 g de <i>mozzarella</i>
Pescados	7 sardinas con sus espinas
Verduras	1 1/4 taza de espinacas 3 tazas de coles 3 tazas de brécol (<i>broccoli</i>)
Jugos	1 1/2 taza de jugo de fruta (fortificado con calcio)

Según Nelson et al.¹⁸⁵

Tabla 13
Contenido de calcio en los alimentos más comunes (en mg)

Leche fluida (vaso de 250 cc)		Leche en polvo (3 cucharadas soperas al ras)	
Entera	275	Entera	302
Descremada	285	Descremada	258
Chocolatada	285	Fortificada	370
Fortificada	460		
Yogures semisólidos (pote de 200 ml)		Yogures bebibles (vaso de 250 ml)	
Entero	240	Entero	300
Descremado	270	Descremado	300
Fortificado	500	Fortificado	500
Quesos (100 g)		Carnes (100 g)	
Mar del Plata	1.000	Pescados	50
Gruyère	1.000	Vacuna	12
Chubut	961	Pollo	15
Pategras	961		
Provolone	756	Verduras (100 g)	
Reggianito	756	Acelga	110
Cuartirollo	740	Espinaca	65
Edam	731	Brócoli	90
Roquefort	662	Zanahoria	34
Port Salut	650	Batata	31
Mozzarella	517		
Camembert	388		

Según el Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría¹⁹⁰.

neral ósea) en mujeres. Por otra parte, muchos otros estudios del mismo tipo no muestran ninguna asociación en un amplio rango de ingestas nutricionales de calcio. Según Kanis, estas asociaciones pueden ser espúreas y deberse a diferencias en el gasto de energía¹⁹⁵.

Por cierto, hay una gran diferencia entre estudios ecológicos y trabajos con intervención y comparación casos-testigos en cuanto al efecto del calcio sobre la incidencia de fracturas. Se han llevado a cabo

varios estudios debidamente cegados, randomizados y controlados para examinar esta cuestión¹⁹⁶⁻²⁰². Dos de ellos no mostraron ningún efecto sobre la frecuencia de fracturas, quizás debido al tamaño pequeño de las muestras^{197,198}. Pero si se combinan todos puede concluirse que el uso de calcio se asocia con una disminución del riesgo de fracturas vertebrales del 35%, y hay una disminución comparable del riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura¹⁹⁵ (fig. 7).

Tabla 14
Fuentes alimentarias de vitamina D

Contenido de vitamina D en los principales alimentos (en µg/ración; 1 µg = 4 UI)		
Alimentos	Ración	Contenido
Yema de huevo	1	8
Hígado	100 g	1,5
Arenque	125 g	30
Sardina	125 g	42
Aceite de hígado de bacalao	10 g	850
Leche entera	200 ml	20
Manteca	10 g	10
Carnes y vegetales	100 g	0,0

Según Chapuy¹⁹²

En un estudio europeo grande y controlado los suplementos de calcio se asociaron con una disminución significativa de las tasas de fractura de cadera en mujeres (fig. 8)²⁰³. La disminución es del orden del 25%, comparable a la observada para fracturas vertebrales en estudios prospectivos. Además, el efecto del calcio es aditivo al de otros fármacos comúnmente usados para el tratamiento de la osteoporosis, como los estrógenos, la calcitonina o los anabólicos^{203,204}. Un meta-análisis de estudios observacionales²⁰⁵ estimó en 8% la disminución de la tasa de fracturas de cadera por cada vaso de leche diario ingerido.

Una evidencia adicional, aunque indirecta, de la efectividad del calcio en la prevención de fracturas viene de estudios donde se han usado la vitamina D o algunos de sus derivados: la combinación de 1,2 g de calcio elemental y 800 UI de vitamina D diariamente disminuyó la incidencia de fractura de cadera en un 43%; este estudio randomizado incluyó 3.270 mujeres sanas¹⁰⁰. Otros estudios más pequeños no han tenido suficiente potencia estadística como para mostrar resultados definitivos²⁰⁶.

El efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D puede ser mayor en pacientes con deficiencia documentada; la densidad mineral ósea (vertebral y femoral) aumenta hasta 5% en el año posterior al reemplazo del nutriente²⁰⁷. Quizá la población añosa sana y activa no reciba gran protección con suplementos de vitamina D²⁰⁸, y éstos deban ser reservados a grupos de riesgo. Por otra parte, la terapia con vitamina D (400 UI/d) puede no resultar efectiva si no se asocia con calcio suplementario en sujetos con ingesta de este elemento inferior a 900 mg/d²⁰⁷.

Sabemos que la suplementación con calcio previene el agravamiento de la osteopenia en mujeres postmenopáusicas y en la osteoporosis senil. El citrato de calcio (800 mg/d a lo largo de 1-2 años) mantuvo la densidad mineral en columna lumbar y en la diáfisis radial en mujeres cursando la postmenopausia temprana o con no más de 10 años de postmenopausia²⁰⁹. Una dosis semejante de calcio como citratomalato administrado a sujetos de ambos sexos mayores de 60 años preservó la densidad mineral ósea, redujo la expansión del

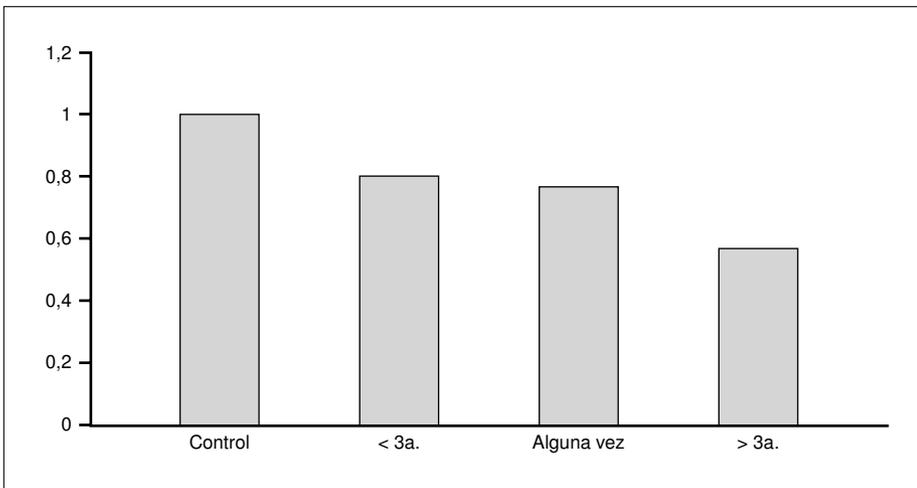


Fig. 7. Disminución del riesgo relativo de fracturas en varios estudios controlados combinados. Se incluyeron los estudios en que se administró también vitamina D (D +) y se analizaron por separado los estudios en que sólo se suplementó calcio (D -). Modificada de Kanis JA 1999¹⁹⁵.

espacio medular en el fémur y el hiperparatiroidismo secundario²¹⁰.

Pero la cuestión básica a responder es si una terapia anti-osteopórotica es eficaz en la prevención de fracturas. Podemos concluir que la suplementación con calcio es un verdadero tratamiento de la osteoporosis, y que es capaz por sí misma de reducir el riesgo de fracturas, sobre todo en la forma senil de la enfermedad, y en grupos de riesgo elevado²¹¹. El consenso sobre este efecto es tal en la comunidad médica, que los últimos grandes ensayos randomizados de nuevos agentes terapéuticos han incluido al calcio y a la vitamina D tanto en los brazos activos como en los brazos placebo²⁰⁶.

EL USO DEL CALCIO EN OTROS TRASTORNOS

HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo es una anomalía del metabolismo del calcio caracterizado por bajos niveles de hormona paratiroidea (PTH) a pesar de hipocalcemia. Puede ser esporádico o familiar, y a veces forma parte de síndromes genéticos que comprometen a varias glándulas de secreción interna. La forma de transmisión puede ser autosómica dominante, recesiva, o ligada al cromosoma X. Si bien puede reconocer una etiología autoinmune, con destrucción del tejido paratiroideo normal por

autoanticuerpos, o deberse a remoción de las glándulas o a daño de su irrigación por cirugía de la región tiroidea, recientemente se reconoce que también algunos casos antes llamados «idiopáticos» pueden deberse a mutaciones activantes del gen que codifica el receptor de calcio (CaR)²¹².

Una de las características bioquímicas del hipoparatiroidismo primario es la hipercalcemia, que puede ser «relativa» (normocalcemia en presencia de hipocalcemia) o franca, que se manifiesta sobre todo cuando el paciente ingiere el calcio indicado para restablecer los niveles de calcemia, en dosis de 1-2 g/d de calcio elemental. La hipercalcemia se debe a los bajos niveles circulantes de PTH, y quizá a la ganancia de función del CaR en el túbulo renal. Aunque la nefrolitiasis no suele verse como complicación, hay riesgo aumentado de nefrocalcinosis y afectación de la función renal: recientemente se ha encontrado nefrocalcinosis (por ultrasonido) en un 57% de pacientes tratados durante más de 1 año²¹³. Como en algunos casos la suplementación con calcio no es suficiente para controlar la sintomatología y mantener la calcemia dentro del rango normal, suele indicarse además un metabolito activo de la vitamina D: calcitriol o alfacalcidol, en dosis que oscilan entre 0,5 y 1,5 µg/d. Esto puede acentuar la pérdida urinaria de calcio²¹⁴, por lo que a veces es necesario agregar una tiazida (o clortalidona, o indapamida) al régimen terapéutico.

Teóricamente, el uso de citrato de calcio en vez de otra sal podría disminuir el riesgo de precipitación cálcica en el parénquima renal, aunque no se han hecho estudios que cuantifiquen sus ventajas relativas.

ENFERMEDAD DE PAGET

La osteítis deformante descrita inicialmente por Sir James Paget no es una osteopatía metabólica, ya que las concentraciones séricas y urinarias de calcio y fósforo son normales en la mayoría de los pacientes afectados. Sin embargo, pueden verse hipercalcemia e hipercalcemia cuando se indica inmovilización o en caso de fractura, debido al relativo aumento de la resorción ósea. La presencia de hipercalcemia en un paciente ambulatorio con en-

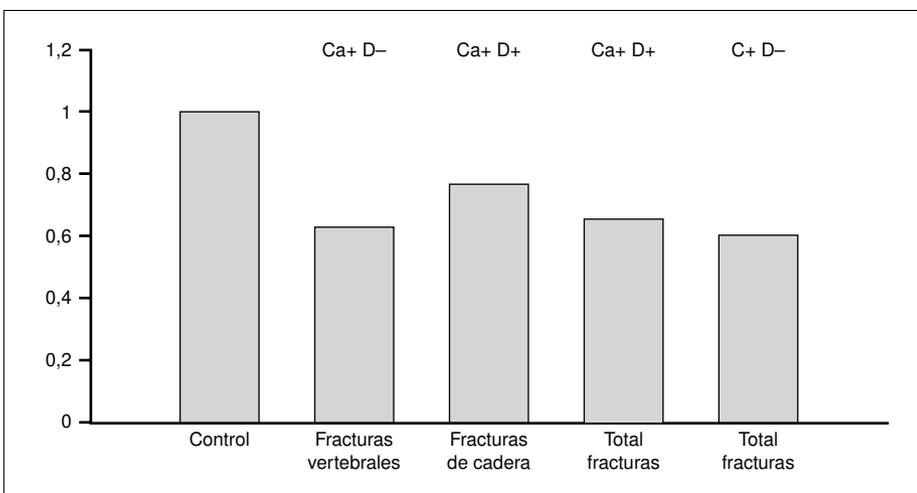


Fig. 8. Riesgo relativo de fractura de cadera en mujeres ancianas tratadas con calcio. Nótese la significativa asociación del efecto terapéutico con la duración del tratamiento. Modificada de Kanis JA 1999¹⁹⁵.

fermedad de Paget obliga a descartar la asociación con hiperparatiroidismo primario, que se da en un 15%-20% de los casos²¹⁵.

En esta enfermedad ósea se puede instalar un estado de hiperparatiroidismo secundario por dos mecanismos²¹⁶:

1. Algunos pacientes con enfermedad de Paget muy activa tienen un marcado aumento en los requerimientos de calcio durante los períodos de intensa formación ósea. Si no hay un aumento proporcionado de la ingesta de calcio, la hipocalcemia resultante estimula la función paratiroidea.

2. Otros pacientes tratados con bifosfonatos, sobre todo a altas dosis o por períodos prolongados, pueden tener muy inhibida la resorción ósea, al tiempo que continúa la formación, por lo que se presenta cierta tendencia a la hipocalcemia. Un aporte de calcio por encima de 1,0-1,5 g/d puede resultar beneficioso en estos enfermos. Debido al aumento del riesgo de nefrolitiasis en sujetos pagéticos hipercalcémicos²¹⁷ debería preferirse el citrato de calcio para la suplementación (ver más adelante).

NEFROLITIASIS CÁLCICA

El calcio como suplemento oral rutinario puede mejorar el metabolismo óseo, pero también puede aumentar el riesgo de formar cálculos renales, y es capaz de agravar una nefrolitiasis cálcica pre-existente. Los pacientes con cálculos renales cálcicos tienen mayor riesgo de presentar osteopenia y fracturas, sobre todo si el sustrato metabólico de su nefrolitiasis es la hipercalcemia²¹⁸. Paradójicamente, los pacientes litiasicos que consumen más calcio en la dieta tienen menor riesgo de recurrencias litiasicas^{219,220}. El calcio consumido con cargas orales de oxalato impide la absorción de este anión, disminuyendo la oxaluria y la saturación urinaria para el oxalato de calcio, el principal componente mineral de los cálculos²²¹. Conviene recordar que los productos lácteos (principales proveedores del calcio dietético) tienen además un alto contenido de fósforo, y se sabe que los suplementos de este elemento disminuyen la calciuria.

La densidad mineral ósea es mayor, y el

riesgo de fracturas menor en pacientes urolitiasicos que han mantenido por años un mayor consumo de leche²²².

El citrato es un inhibidor de la cristalización de sales cálcicas que componen los cálculos renales. La hipocitraturia es un hallazgo frecuente en formadores de cálculos urinarios: casi la mitad de los pacientes la presentan, aislada o en combinación con otros trastornos metabólicos²²³. Cuando se consumen sales del ácido cítrico, parte del citrato absorbido escapa la oxidación y contribuye a la respuesta citrúrica, de modo que la ingesta de citratos con las comidas no afecta su acción fisiológica o físico-química²²⁴.

Estudios agudos en sujetos sanos y en pacientes con nefrolitiasis cálcica idiopática han demostrado el efecto beneficioso del citrato de calcio sobre la oxaluria postprandial y la saturación urinaria²²⁵. La suplementación crónica con citrato de calcio en sujetos no litiasicos no causa aumento en la litogenicidad urinaria²²⁶; tampoco lo hace en mujeres formadoras de cálculos²²⁷. En cambio, las mujeres que toman suplementos de otras sales de calcio, generalmente con el desayuno (comida en la que generalmente no se ingiere oxalato), tienen un leve aumento del riesgo de formar cálculos urinarios²²⁰.

SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

Sea cual fuere la causa de la mala absorción de nutrientes (biliar, intestinal o pancreática) debe procederse a la suplementación de los mismos. Durante el mes que sigue al diagnóstico, la cantidad del nutriente debe ser 5-10 veces el requerimiento diario recomendado, y luego se puede disminuir si se ha corregido total o parcialmente el cuadro malabsortivo. Si éste persiste, debe mantenerse elevado el aporte de nutrientes²²⁸.

En el caso del calcio se indica como carbonato 0,5 g dos veces al día. No está determinada la ventaja de dar citrato de calcio en vez de carbonato. Debe controlarse la calcemia periódicamente.

La dosis inicial de vitamina D (colecalfiferol o ergocalciferol) es de 30.000-50.000 UI/d, que luego puede reducirse. Cuando persiste una esteatorrea marcada, conviene indicar un metabolito más polar (hi-

drosoluble), como el 25-hidroxicoalciferol (calcifediol), o directamente calcitriol o alfacalcidol.

Cuando persiste la hipocalcemia a pesar de una correcta suplementación con calcio y vitamina D, sobre todo si se agrega hipopotasemia debe controlarse el nivel de magnesio sérico (aunque a veces éste no es claramente indicativo de una depleción tisular del catión, que es predominantemente intracelular). La corrección del déficit de magnesio permite la normalización de la calcemia y la potasemia^{228,229}.

ASPECTOS FARMACOTÉCNICOS Y DE BIODISPONIBILIDAD DE LAS SALES DE CALCIO

Al hablar de las exigencias biofarmacéuticas como uno de los condicionantes básicos del desarrollo galénico, debe pensarse en los criterios de modulación de la absorción y en la evaluación de la biodisponibilidad, índice este último que adquiere carácter de fundamental importancia en todo medicamento que se administra por vía de absorción. La biodisponibilidad expresa la cantidad de componente activo que alcanza inalterado la circulación sistémica y la velocidad a que este hecho se produce. Ello permite diferenciar las dos medidas complementarias del fenómeno: biodisponibilidad en magnitud o en cantidad, y biodisponibilidad en velocidad. La primera expresada por el área bajo la curva nivel hemático frente al tiempo, y la segunda el reflejo de la velocidad de absorción que puede expresarse por la constante de velocidad o por los valores de concentración máxima alcanzada ($C_{máx}$) o el tiempo al cual se alcanza dicha concentración máxima ($t_{máx}$).

Siempre que ello sea posible, se toma como referencia la administración intravenosa (biodisponibilidad absoluta) del mismo fármaco. Si por razones de toxicidad o de insolubilidad en un disolvente atóxico no se puede recurrir a la vía intravenosa la referencia más frecuente es el mismo producto al estado de disolución preferentemente en agua. Se denomina «biodisponibilidad intrínseca» o «absorción» a la resultante de la administración oral en forma de disolución.

En las formas farmacéuticas sólidas la absorción será tanto más rápida cuanto antes se libere el componente activo del soporte físico-químico que constituye la forma farmacéutica (comprimido, cápsula, granulado, gragea). Dado que la liberación se puede producir por disolución o por fusión del excipiente y posterior disolución del componente activo, todos los factores que influyen en la solubilidad y velocidad de disolución afectan a la velocidad de absorción. La superficie específica de un sólido pulverulento, la utilización de distintos polimorfos, o la sustitución de amorfo a cristalino, o viceversa, inciden muy directamente en la absorción y la biodisponibilidad del principio activo. Los factores modificadores de la biodisponibilidad pueden ser clasificados en farmacotécnicos y terapéuticos. Debemos mencionar que la misma identidad química, administrada en igual dosis y en la misma forma farmacéutica, no siempre produce la misma respuesta. Un conjunto de analogías (entidad, dosis y forma) conduce a heterogeneidad en respuestas. Biodisponibilidad y equivalencia terapéutica son dos conceptos inter-relacionables pero no superponibles. Es importante entonces relacionar las propiedades físico-químicas del medicamento, resultantes de las formulaciones específicas de dosificación, y los aspectos biológicos y farmacocinéticos que condicionan su efecto terapéutico. Cada formulación de sales de calcio contiene diferentes porcentajes de calcio elemental. El carbonato de calcio (quizás la formulación más usada) contiene 40%; así, una indicación de ingestión de 1 gramo de carbonato de calcio con cada alimento proporciona 1.200 mg de calcio elemental/d sólo en el suplemento; a ese dato hay que sumar la ingesta en la dieta. Se recomienda que el uso de calcio se indique junto con los alimentos debido a que la absorción es mejor, además de que permite fijar cierta cantidad de oxalato de los alimentos, lo cual disminuye el riesgo de litiasis urinaria. Es posible que el uso de citrato de calcio (21% de calcio elemental) permita una mejor absorción del elemento en personas con aclorhidria (situación relativamente frecuente en pacientes de edad avanzada). En todo caso, la dosis máxima recomendada es de 2.000 mg/d. Un incremento en la ingesta de calcio es la

mejor ayuda para prevenir el descenso de masa ósea. Son variadas las fuentes de calcio usadas en distintos suplementos dietéticos, pero una de las sales que ha demostrado mejor biodisponibilidad es el citrato cálcico.

Se han realizado numerosos estudios sobre la absorción de distintas sales de calcio. Hansen et al estudiaron la absorción intestinal del gluconolactato cálcico y del citrato cálcico, resultando mejor la de este último⁹. Estudios posteriores realizados por un grupo de la Universidad de Texas²³⁰⁻²³² mostraron que el citrato cálcico es absorbido mejor, más rápidamente y en mayor proporción (22-27% más) que el carbonato cálcico. Otro estudio del mismo centro comprobó que el consumo de 800 mg diarios de citrato cálcico durante dos años había estabilizado la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas²³³. Un estudio de la Clínica Mayo reveló que la ingesta de suplementos de calcio (concretamente citrato cálcico) durante cuatro años revierte el incremento de PTH que ocurre con la edad, debido entre otros factores al menor aporte cálcico de la dieta, y por lo tanto disminuye la pérdida de masa ósea²³⁴.

Existen diferentes tipos de sales de calcio en el mercado pero las más comunes y ampliamente aceptadas para su uso son el carbonato, los fosfatos y el citrato. De éstas la que mejor se absorbe y la que brinda una mayor biodisponibilidad es la sal de citrato, la cual es cómoda de administrar y por su acción citratúrica evita la precipitación de cristales de calcio en las vías urinarias. Se recomienda administrar con comidas y repartidas en varios intervalos al día.

Uno de los mitos más antiguos del mundo de la nutrición es que todos los suplementos de calcio son iguales y que las diversas fuentes de este elemento apenas presentan diferencias. No obstante, cada vez aparecen más estudios que indican lo contrario: las fórmulas que contienen citrato de calcio poseen una biodisponibilidad un 25% mayor que las de carbonato cálcico, lo que desmentiría la creencia de que todos los suplementos de este elemento son idénticos. Un estudio comparó el índice de absorción de calcio del citrato cálcico frente al del carbonato cálcico, en una única administración oral (500 mg). Los resultados demostraron que, a pesar de que

los suplementos de carbonato cálcico contienen más calcio por comprimido que el citrato, éste es más fácil de absorber²³¹. Por lo tanto, es evidente que existen diferencias entre los diversos productos basados en este elemento.

En muchos casos el médico deberá sugerirle al paciente el consumo de calcio a través de las distintas sales disponibles en el mercado; sin embargo, es importante anotar que no todas dejan absorber el catión con la misma facilidad. Haremos a continuación algunas consideraciones al respecto.

CARBONATO DE CALCIO

El calcio se encuentra en la naturaleza en varias formas, pero el carbonato de calcio es la más frecuente. Debemos aclarar que no todo el carbonato de calcio que se consume podrá ser biodisponible, porque 1.000 mg de carbonato de calcio sólo aportarán 400 mg de calcio, y de estos 400 mg el intestino sólo absorberá el 28%, es decir unos 110 mg. Además, es importante destacar que el ácido gástrico influye en la absorción, y es así como se recomienda a las personas sanas tomar el carbonato de calcio al terminar la comida. Aquellos pacientes que deben tomar medicamentos que inhiben la secreción ácida para tratar la gastritis (cimetidina, ranitidina, omeprazol, lanzoprazol, etc.) deberían tomar el carbonato de calcio con el estómago vacío (lejos de las comidas). También se sabe que al proporcionar al intestino más de 500 mg de calcio no se conseguirá mayor absorción, y que podrían presentarse efectos secundarios digestivos por el calcio que no pudo ser absorbido.

CITRATO DE CALCIO

De los suplementos de calcio presentes actualmente en el mercado el citrato de calcio es el que tiene mejor nivel de absorción intestinal; se ha observado que 500 mg de citrato de calcio se absorben mucho mejor que 2.000 mg de carbonato de calcio. Incluso en las personas que toman antiácidos no se observa una disminución marcada de la absorción de esta forma de calcio, a diferencia de lo que ocurre con el carbonato de calcio.

El citrato de calcio puede presentarse en forma coloidal, es decir, líquida; así puede ser menos irritante para la pared intestinal.

Pak et al desarrollaron una formulación de citrato de calcio con alta solubilidad en agua y alta biodisponibilidad. Una mezcla de hidróxido de calcio y ácido cítrico con calcio en una relación molar con el citrato de un rango 0,67-1,5 se disuelve rápidamente en agua formando una solución supersaturada metaestable. La presencia de un exceso de citrato en la mezcla conduce a la precipitación del citrato de calcio, dejando además gran cantidad de calcio en la solución. Una mezcla con una relación molar calcio/citrato de 1,25 (conteniendo 500 mg de calcio elemental) se disolvió en 300 ml de agua en menos de 2 minutos, calentando la solución durante 1 hora en un rango de pH entre 2 y 7. Los autores determinaron la absorción intestinal del calcio midiendo el nivel de calcio urinario con una carga de calcio de 500 mg en 15 voluntarios normales, resultando significativamente mayores los niveles de citrato cálcico alcanzados (relación molar calcio/citrato 1,5 y 1,25) que los de dicitrato tricálcico. La alta fracción de calcio absorbido se debería a la alta concentración de ion calcio presente en la solución de citrato²³⁵.

FOSFATO DE CALCIO

Es de las presentaciones cálcicas que menos se absorbe. Debe ser tomado con el estómago vacío debido a que su absorción se reduce cuando se consume con los alimentos, y el excedente de calcio absorbido genera molestias digestivas. Dado que tiene fósforo está contraindicado su uso en las

personas con insuficiencia renal crónica. La mayoría de los suplementos de calcio enumeran el contenido de calcio elemental en su rótulo. En la tabla 15 se muestran los diferentes tipos de calcio, cuándo debe tomarse el suplemento (en relación con las comidas) y el promedio de absorción intestinal.

Hoy en día y en base a un metaanálisis de los numerosos estudios efectuados¹⁸, es posible concluir que de todas las sales de calcio presentes en el mercado, el citrato de calcio presenta valores significativamente mayores de biodisponibilidad relativa.

SUMARIO

Esta revisión actualiza el metabolismo corporal e intracelular del calcio, analiza las fuentes endógena y exógena de vitamina D, y evalúa la evidencia publicada sobre la importancia de estos nutrientes en el desarrollo y obtención de la masa ósea pico, a lo largo de las distintas etapas de la vida, desde la niñez hasta la involución senil. Se pone énfasis en los estudios epidemiológicos efectuados en la Argentina sobre niveles habituales de ingesta cálcica en la población, y sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en niños y adultos. El papel del calcio en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil es considerado especialmente, concluyéndose que tiene méritos suficientes como para ser considerado un verdadero fármaco osteotrópico, más allá de su papel suplementario de dietas deficitarias. Asimismo se revisa la importancia de los suplementos de calcio y vitamina D para prevenir y tratar el hiperparatiroidismo secundario en ancianos, y el impacto de esta medida en la prevención de fracturas

por fragilidad una vez establecida la osteoporosis senil. También se considera el papel del calcio en el tratamiento de otros trastornos clínicos distintos de la osteoporosis. Finalmente, se consideran los distintos compuestos de calcio disponibles para uso humano por vía oral, sus propiedades farmacocinéticas y la disponibilidad del catión a partir de las diferentes sales; y se resaltan las ventajas comparativas del citrato de calcio en distintas situaciones fisiopatológicas.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido posible gracias a un subsidio de Gador S. A. (Buenos Aires), a quien pertenecen los derechos de la obra. Los autores agradecen especialmente las valiosas sugerencias de los doctores Emilio Roldán y Valentina Carricarte y su ayuda en la obtención de parte del material bibliográfico utilizado.

BIBLIOGRAFÍA

118. Nordin BE, Need AG, Morris HA, Horowitz M. Biochemical variables in pre and postmenopausal women: reconciling the calcium and estrogen hypotheses. *Osteoporos Int* 1999;9:351-7.
119. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664-86.
120. Nordin BE, Need AG, Morris HA, Horowitz M, Robertson WG. Evidence for a renal calcium leak in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:401-7.
121. Francis RM, Peacock M, Taylor GA, Storer JH, Nordin BE. Calcium malabsorption in elderly women with vertebral fractures: evidence for resistance to the action of vitamin D metabolites on the bowel. *Clin Sci (Lond)* 1984;66:103-7.
122. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 1989;4:1104-5.
123. Riggs BL, Melton JL. Evidence of two distinct syndromes of involutive osteoporosis. *Am J Med* 1983;75:890-9.
124. MacKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
125. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:502-12.
126. Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:67-71.

Tabla 15

Diferentes sales de calcio, cuándo debe tomarse el suplemento en relación con las comidas, y tasas promedio de absorción intestinal

Sal de calcio	Debe tomarse con el estómago	Porcentaje de calcio	Porcentaje de absorción
Gluconato	Vacío	9	34
Citrato	Lleno	21	34
Carbonato	Lleno	40	28
Fosfato	Lleno	38	25
Oxalato	Lleno	—	10

127. Harris SS, Soteriades E, Dawson-Hughes B. Framingham Heart Study. Boston Low Income Elderly Osteoporosis Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3801-4.
128. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJ, Netelenbos JC, Hackeng WH, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:644-50.
129. Bouillon R, Carmeliet G, Boonen S. Ageing and calcium metabolism. *Baillières's Clinical Endocrinol Metab* 1997;11(2):341-65.
130. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3657-61.
131. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70-3.
132. Russell RM. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1203-7S.
133. Gallagher JC, Riggs LB, Eisman J, et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest* 1978;64:729-36.
134. MacKane WR, Khosla S, Burrit MF, et al. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen in early postmenopause. A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3458-64.
135. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ III, Riggs LB. Effects on age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1522-7.
136. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Min Res* 1998;13:763-73.
137. Cosman F, Nieves J, Horton J, Shen V, Lindsay R. Effects of estrogen on response to edetic acid infusion in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:939-43.
138. Halloran B, Portale A. Vitamin D metabolism: the effect of aging. En: Feldman D, Glorieux F, Pike JW, editors. *Vitamin D*. San Diego: Academic Press;1997. p. 541-56.
139. Holick M. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Favus M editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999. p. 92-8.
140. Holick M. Photobiology of vitamin D. En: Feldman D, Glorieux F, Pike JW editors. *Vitamin D*. San Diego: Academic Press;1997. p. 33-9.
141. Harris SS, Dawson-Hughes B, Perrone GA. Plasma 25-hydroxyvitamin D responses of younger and older men to three weeks of supplementation with 1800 IU/day of vitamin D. *J Am Coll Nutr* 1999;18:470-4.
142. Kinyamu HK, Gallagher C, Petranik KM, Ryschon KL. Effect of parathyroid hormone (hPTH₁₋₃₄) infusion on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in normal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1400-5.
143. Freaney R, Mac Brinn, MacKenna M. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 1993;54:187-91.
144. Parfitt MA, Gallagher JC, Heaney RP, et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1014-31.
145. Chapuy MC, Meunier P. Vitamin D insufficiency in adults and elderly. En: Feldman D, Glorieux F, Pike JW, editors. *Vitamin D*. New York: Academic Press;1997. p. 679-93.
146. Ooms ME, Lips P, Roos J, et al. Bone mineral density of the hip and bone turnover are related to vitamin D status in elderly women. *Proceedings, Fourth International Symposium on Osteoporosis; Hong Kong, 1993*.
147. Bouillon RA, Auwerx JD, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly, seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987;45:755-63.
148. Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Fernández Martín JL, et al. Vitamin D levels and prevalence of secondary hyperparathyroidism in a Spanish population-based sample aged 54 to 89 (Abstract). *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl. 1):S156.
149. MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8 (Suppl.):S3-S6.
150. Chapuy MC, Shott AM, Garner P, et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1129-33.
151. Thomas M, Lloyd-Jones D, Thadhadani R, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
152. Fassi J, Furci A, Russo Picasso MF, et al. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D in young and old people in Buenos Aires (abstract). *Bone* 2001;29:310.
153. Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, et al. Elderly women in Northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calciotropic hormones. *Bone Mineral* 1994;25:83-92.
154. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-5.
155. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazio E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997;57:29-35.
156. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int* 2001;12:24-7.
157. Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Mineral* 1990;11:247-50.
158. Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, van der Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10.
159. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1052-8.
160. Plantalech L, Oliveri B, Bagur A, et al. Factores determinantes de hipovitaminosis D en la ciudad de Buenos Aires. *Comité de Investigaciones de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Comunicación a la 18ª Reunión Científica Anual de la AAOMM. Buenos Aires, 2001. Resúmenes, p. 77*.
161. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22: 477-501.
162. Chapuy MC, Chapuy P, Meunier PJ. Effect of calcium and vitamin D supplements on calcium metabolism in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1987;46:324-8.
163. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-6.
164. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral rate in vitamin D replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994;4:245-52.
165. Heikinheimo R, Inkovaara J, Harju E, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992;51:105-10.
166. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.
167. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, et al. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Min Res* 2002;17: 709-15.
168. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Evidence for the efficacy of bone active drugs in the prevention of active fractures. *Br Med J* 1992;305:1124-8.
169. Dawson-Hughes B. Vitamin D and calcium: recommended intake for bone health. *Osteoporos Int* 1998;8 (Suppl.):S30-4.
170. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int* 1998;8 (Suppl.):S24-S29.
171. Heaney R. Nutrition and osteoporosis. En: Favus M (editor). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999. p. 270-3.
172. Pita Martín de Portela, M. Vitaminas y mi-

- nerales en nutrición. Buenos Aires: Libreros López;1993. p. 78-83.
173. Heaney Robert. There should be a dietary guideline for calcium. *Am J Clin Nutr* 2000;71:658-60.
 174. Prentice A. What are the dietary requirements for calcium and vitamin D? *Calcif Tissue Int* 2002;70:83-8.
 175. National Health and Medical Research Council. Recommended dietary intakes for use in Australia. Canberra: Australian Government Publishing Service;1991.
 176. Commission of the European Communities. Nutrient and energy intakes for the European Community. Report of the Scientific Committee for Food (31st series). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Community;1993.
 177. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris: Editions TEC & DOC;2001.
 178. Department of Health. Nutrition and bone health with particular reference to calcium and vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population of the Committee on Medical Aspects of the Food Nutrition Policy. Report on Health and Social Subjects 1998; vol. 49.
 179. Badenhop-Stevens N, Landoll J, Ha E, Matkovic V. Body composition changes and dietary calcium intake of young females over seven years (abstract). *J Bone Miner Res* 2000;15 (Suppl 1):S534.
 180. Devine A, Prince RL, Bell R. Nutritional effect of calcium supplementation by skim milk powder or calcium tablets on total nutrient intake in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:731-7.
 181. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari A. Ca-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized double blind, placebo controlled trial. *J Clin Invest* 1997;99:1287-94.
 182. Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 1995;126: 551-6.
 183. Toba Y, Takada Y, Yamamura J, et al. Milk basic protein: a novel protective function of milk against osteoporosis. *Bone* 2000;27:403-8.
 184. Teegarden D, Lyle R, Proulx W, et al. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1014-7.
 185. Nelson J, Moxness K, Jensen M, et al. *Dietética y Nutrición. Manual de la Clínica Mayo*, 7^a ed. Madrid: Mosby/Doyma;1996. p. 202-9.
 186. Andon MB, Peacock M, Kanerva RL, et al. Calcium absorption from apple and orange juice fortified with calcium citrate malate. *J Am Coll Nutr* 1996;15:313-6.
 187. Devine A, Criddle RA, Dick IM, et al. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:740-5.
 188. Weinsier R, Krundieck C. Dairy foods and bone health: examination of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2000;72:681-9.
 189. National Dairy Council. Calcium sources: some considerations. *Dairy Council Digest* 1989;60 (3):13-8.
 190. Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para optimizar la masa ósea en la infancia y en la adolescencia. *Arch Arg Pediatr* 2000;98:214-6.
 191. American Association of Clinical Endocrinologists. Osteoporosis guidelines. *Endocr Pract* 2001;7(4):293-312.
 192. Chapuy PH. Alimentación de la persona de edad avanzada. Cuadernos de Dietética (4). Barcelona: Masson;1994. p. 23.
 193. Lukert BP, Higgins J, Stosopf M. Menopausal bone loss is partially regulated by dietary intake of vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1992;51:173-9.
 194. Reinhold V. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.
 195. Kanis JA. The use of calcium in the management of osteoporosis. *Bone* 1999;24:279-90.
 196. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994;4:24-52.
 197. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-6.
 198. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5.
 199. Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1(OH)-vitamin D₃. *Bone Miner* 1987;3:47-52.
 200. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum PTH, bone turnover and bone loss in elderly women (abstract). *J Bone Miner Res* 1996;11 (Suppl. 1):S118.
 201. Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, et al. Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones. Double blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Aging* 1983;12:124-30.
 202. Hansson T, Roos B. The effect of fluoride and calcium on spinal mineral content: a controlled, prospective (3 years) study. *Calcif Tissue Int* 1987;40:315-7.
 203. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Evidence for the efficacy of bone active drugs in the prevention of hip fracture. *Brit Med J* 1992;305:1124-8.
 204. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:18-24.
 205. Cummings RG, Nevitt MC, Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997;12:1321-9.
 206. Bolognese M. Effective pharmacotherapeutic interventions for the prevention of hip fractures. *Endocrinologist* 2002;12:29-37.
 207. Rosen HN, Rosenblatt M. Vitamin D therapy in osteoporosis. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley MA: UpToDate; 2002.
 208. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
 209. Ruml LA, Sakhae K, Peterson R, et al. The effect of calcium citrate on bone density in the early and mid-postmenopausal period: a randomized placebo-controlled study. *Am J Therap* 1999;6:303-11.
 210. Peacock M, Liu G, Carey M, et al. Effect of calcium or 25OH Vitamin D₃ dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3011-9.
 211. Burckhardt P. Calcium and vitamin D in osteoporosis: supplementation or treatment? *Calcif Tissue Int* 2002;70:74-7.
 212. Pearce SHS. Calcium homeostasis and disorders of the calcium-sensing receptor. *J Royal Coll Phys (London)* 1998;32:10-3.
 213. Lienhardt A, Bai M, Lagarde J-P, Rigaud M, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5313-23.
 214. Broadus AE, Erickson SB, Gertner JM, Cooper K, Dobbins JW. An experimental human model of 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:202-6.
 215. Sarli MA. Asociación entre enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo primario. En: Sánchez A, Novelli JL editores. *Paratiroides*. Rosario: UNR Editora; 2000. p. 163-75.
 216. Kelepouris N. Clinical manifestations and diagnosis of Paget's disease of bone. En: UpToDate; Rose BD editores. *UpToDate*; Wellesley MA, 2002.
 217. Sánchez A, Boccio C, Degiovanni R, et al. Tratamiento de la urolitiasis. *Folia Therapeutica Roche* 1987;(26):1-38.
 218. Sánchez A. Administración de calcio y litiasis. En: Manejo clínico del calcio: citrato de calcio. Buenos Aires: Información Científica Gador: 1997.
 219. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833-8.
 220. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497-504.
 221. Liebman M, Chai WW. Effect of dietary calcium on urinary oxalate excretion after oxalate loads. *Am J Clin Nutr* 1997;65: 1453-9.

222. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001;16:1893-8.
223. Ferretti JL, Sarano H, González A, et al. Prevalencia de trastornos metabólicos en 500 pacientes urolitiásicos del litoral argentino. *Arch Esp Urol* 1988;41:434-40.
224. Pak CYC. Citrate and renal calculi. An update. *Miner Electrol Metab* 1994;20:317-371.
225. Herrmann U, Schwille PO, Schmiedl A, Fan J, Manoharan M. Acute effects of calcium citrate supplementation of a test meal on mineral homeostasis, oxalate, and calcium oxalate crystallization in the urine of healthy humans – preliminary results in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Biomed Pharmacother* 1999;53:264-73.
226. Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J, et al. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming patients. *J Urol* 1994;152:324-7.
227. Levine BS, Rodman JS, Wienerman S, et al. Effect of calcium citrate supplementation in female stone formers: implications for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1994;60:592-6.
228. Mason JB, Milovic V, Stein J, Caspary WF. Overview of the treatment of malabsorption. En: Rose BD, editor. *UpToDate*; Wellesley MA: UpToDate; 2002.
229. Sánchez A. El laboratorio fosfocálcico en niños. En: Turner DE, Benencia H editores. *El laboratorio actual en Endocrinología*. Buenos Aires: Akadia;1993. p. 99-110.
230. Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:391-3.
231. Pharmacokinetics of calcium absorption from two commercial calcium supplements. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1151-4.
232. Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting. *J Am Coll Nutr* 1990;9:583-7.
233. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237-44.
234. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-74.
235. Pak CYC, Harvey JA, Hsu MC. Enhanced calcium bioavailability from a solubilized form of calcium citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:801-5.