

SALUD ÓSEA Y NUTRICIÓN

Las relaciones entre el desarrollo corporal de los individuos, su capacidad de trabajo físico e intelectual y el equilibrio salud-enfermedad han estado incorporadas al patrimonio cultural desde muy antiguo, ya que la escasez de alimentos fue padecida por la Humanidad desde sus orígenes. El hombre esclareció empíricamente muchas relaciones entre alimentación y salud, que luego han sido identificadas y demostradas por la ciencia en grado tal que ya nadie discute que están estrechamente relacionadas entre sí y con el bienestar físico y mental. A través de los siglos, esos conocimientos llevaron al descubrimiento de diversos compuestos químicos, que se conocen hoy con el nombre de **nutrientes**, los que deben ser aportados por los alimentos con objeto de satisfacer las necesidades de materia y energía del organismo y permitir la adecuada realización de los procesos metabólicos acordes a las distintas etapas de la vida.

La **Nutrición** es, actualmente, una disciplina científica que ha tenido sus orígenes en la Fisiología y en la Bioquímica, pero que abarca contenidos propios al encarar el estudio integral de los nutrientes y de sus interacciones con el organismo como un todo funcional. Para ello estudia las funciones de los nutrientes en el organismo, las causas y consecuencias de sus deficiencias y excesos, las ingestas recomendadas, los métodos para mejorar el diagnóstico precoz y la prevención de las enfermedades nutricionales, así como recomienda las medidas a implementar para su corrección eficiente. De este modo, la buena nutrición se ha convertido en un componente fundamental de la calidad de vida y los conocimientos de Nutrición Básica y Aplicada son imprescindibles a los profesionales del Área Salud.

La especie humana, como todas las especies animales, posee determinadas necesidades cuantitativas de nutrientes. A su vez, dentro de la especie, cada individuo posee un cuadro de requerimientos nutricionales específicos en función de la edad, estado fisiológico y variación biológica individual. Por lo tanto, dentro de los valores de los requerimientos de la especie, los de distintos individuos pueden variar entre sí. Para cada nutriente existe un requerimiento mínimo, necesario para la vida, otro óptimo compatible con un buen estado de salud y un límite superior de ingesta que produce efectos adversos. Por consiguiente, una de las áreas fundamentales de la Nutrición es la que estudia las **necesidades nutricionales** o cantidades adecuadas de nutrientes para lograr un óptimo estado de Salud y de qué manera se pueden aportar a través de los alimentos. También se debe tener en cuenta que, la enfermedad nutricional puede ser causada no sólo por defecto de nutrientes, sino también por exceso o por desequilibrio. Además, los alimentos podrán ejercer un efecto terapéutico por su aporte en nutrientes o en otros componentes que poseen una acción farmacológica, contribuyendo a devolver el estado de salud si son manejados con criterios científicos adecuados. Para ello es preciso conocer la composición de los alimentos y las Ingestas Recomendadas de nutrientes.

A partir de la segunda mitad de del siglo XX se han crea-

do Comités de Expertos, integrados por representantes de los Centros de Investigación más importantes en Nutrición, que discuten y proponen normas, procedimientos y criterios acerca de las cifras de Ingestas Recomendadas de diversos nutrientes, elaborando documentos que sirven de base para que los diferentes países adopten recomendaciones para su población.

En los finales del siglo XX y sobre los principios del siglo XXI se ha producido una nueva revolución, en relación a las Ingestas Recomendadas, con cambios importantes en las definiciones, los criterios a utilizar y las cifras aconsejadas de algunos nutrientes. Estos cambios comenzaron por los nutrientes relacionados con la salud ósea (Calcio, Fósforo, Magnesio, Vitamina D y Fluoruro), considerando que debían ser prioritarios para prevenir la pérdida de masa ósea en los individuos añosos y reducir costos en los sistemas de salud, en función de la elevada frecuencia de osteoporosis, fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas.

El hueso está formado por células, por fibras de colágeno y por sustancia fundamental en la que se encuentra el componente mineral o hidroxapatita. La masa ósea está determinada por factores genéticos, hormonales, nutricionales y por la actividad física. Los factores nutricionales más estudiados que afectan su metabolismo y composición, así como las propiedades físicas del material óseo son el calcio, fósforo, magnesio, zinc y fluoruro, entre los nutrientes minerales, las proteínas y las vitaminas C, D y K.

La prevalencia de osteoporosis se ha incrementado debido a la mayor expectativa de vida de la población en general y es considerada un problema de Salud Pública del Siglo XXI, vinculada al envejecimiento. Su prevención deberá integrarse en el marco más amplio de estrategias de prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles. Uno de los factores determinantes de la misma es la adquisición de masa ósea durante el crecimiento y la magnitud de la pérdida de hueso, especialmente en las mujeres postmenopáusicas y en la vejez. La ingesta adecuada de calcio juega un rol importante en estas dos situaciones y, aunque no se puede aceptar que sea un problema relacionado solamente con el aporte de este mineral, es al que se le presta mayor atención por ser el constituyente mayoritario del hueso y por no ser abundante en los alimentos consumidos en las dietas occidentales, debido al bajo consumo de alimentos aportadores.

Las necesidades fisiológicas de calcio están determinadas por las del esqueleto, existiendo una adaptación del organismo a amplios rangos de ingesta, lo que dificulta evaluación del estado nutricional, dando lugar a recomendaciones muy dispares, con cifras que han ido variando de acuerdo a los criterios utilizados.

La baja ingesta crónica de calcio presenta elevada prevalencia en grandes grupos poblacionales de distintas zonas geográficas y no está ligada al nivel socio-económico, sino a hábitos alimentarios. En Argentina existe alta prevalencia de

baja ingesta de calcio conjuntamente con elevada incidencia de osteoporosis y fracturas en la edad adulta y senil. Por ello, actuar a nivel de la prevención mejoraría la calidad de vida de los individuos y evitaría altos costos en los sistemas de salud.

En función del avance de los conocimientos en los últimos años, la Reunión Anual de AAOMM del 2006 consideró relevante la inclusión de una Mesa Redonda sobre Salud Ósea y Nutrición, con el objeto de dar un panorama que abarcara temas de actualidad. Las presentaciones versaron sobre las necesidades de calcio y recomendaciones de ingesta a lo largo de la vida, así como sobre diversos componentes de los alimentos que pueden actuar como factores de riesgo, por lo que deben ser tenidos en cuenta en el manejo nutricional preventivo de la osteoporosis. El análisis de la evolución y panorama actual del consumo de lácteos en nuestro país reveló

que la ingesta diaria de calcio por habitante proveniente de leche fluida y de productos lácteos continúa siendo inferior a las cifras recomendadas. Por otra parte, parece promisoría la inclusión en la dieta de alimentos funcionales conteniendo prebióticos y/o probióticos; en particular, se destacó que la interacción entre los prebióticos, carbohidratos complejos no digeribles pero fermentables, y los probióticos, flora colónica beneficiosa, mejoraría la biodisponibilidad de algunos minerales, entre ellos, el calcio.

Los integrantes de dicha Mesa Redonda queremos agradecer a la Comisión Directiva de AAOMM la invitación para participar en dicha Reunión así como el interés en que los temas expuestos sean publicados en la Revista "Actualizaciones en Osteología" invitándome a escribir su Editorial.

MARÍA LUZ PITA MARTÍN DE PORTELA

Doctora en Farmacia y Bioquímica.
Profesora de Nutrición, Cátedra de Nutrición,
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires



NECESIDADES DE CALCIO Y RECOMENDACIONES DE INGESTA

MARÍA LUZ PITA MARTÍN DE PORTELA*

Profesora Titular, Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Las primeras recomendaciones de ingesta de calcio se estimaron aplicando metodología de balance. La FAO, en 1961, en base al método epidemiológico propuso la mitad de aquella cifra. El National Research Council (EUA, 1989) aconsejó de 18 a 24 años 1.200 mg/d, para desarrollar al máximo el potencial genético y reducir el riesgo de osteoporosis en la edad adulta, y para mayores de 24 años 1.000 mg/d. La National Academy of Sciences (EUA, 1997) reexaminó los datos de balance de calcio y máxima retención, proponiendo 1.000 mg/d de 18 a 51 años, cifra aceptada por FAO en el 2001. Esa cifra parecería suficiente para mantener un adecuado estado nutricional en el adulto. En lactantes sanos, alimentados exclusivamente a pecho, las cifras se basan en la ingesta promedio de leche humana. Sin embargo, en todos los grupos es preciso intensificar las investigaciones sobre balance de calcio con rangos más amplios de ingesta y/o por períodos de tiempo más largos.

Palabras clave: : ingestas aconsejadas de calcio.

REVIEW AND BASES OF THE NEW DIETARY REFERENCE INTAKES (RDIs) FOR CALCIUM

Summary

The Recommended Dietary Allowances (RDAs), were published from 1941 to 1989 by the National Academy of Sciences of the USA. In 1997 the Recommended Dietary Intakes (RDIs) were revised by the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes of the Food and Nutrition Board (FNB), the Institute of Medicine and the National Academy of Sciences with the involvement of Health Canada. Regarding calcium, there is no biochemical assay that reflects nutritional status. Therefore, maximal calcium retention – determined from balance studies– was used as the primary indicator of adequacy, because it reflects changes in skeletal calcium stores in relation to the dietary calcium intake. However, there are methodological limitations in determining with accuracy an Estimated Average Requirement, and the dietary calcium intakes needed for maximal calcium retention in all age groups could not be derived with

sufficient confidence. Thus, an Adequate Intake (AI) was estimated pending the development of a more comprehensive data base.

Key words: adequate calcium intakes.

Introducción

¿Qué son las Ingestas Diarias Recomendadas de nutrientes?

Son cifras que surgieron en Inglaterra en el siglo XIX, con objeto de calcular las raciones para la supervivencia y el óptimo rendimiento del ejército o de los obreros de las incipientes zonas industriales.¹ Con el avance de los conocimientos, en el siglo XX, se constituyeron Grupos de Expertos, representantes de los Centros de Investigación más importantes en Nutrición, que, periódicamente, discuten y revisan la información disponible acerca de las necesidades o requerimientos nutricionales, documentando claramente la información actualizada. Teniendo en cuenta nuevas evidencias acerca de la función de los nutrientes en el bienestar físico y biológico, así como en la prevención de enfermedades, proponen normas, criterios y cifras de Ingestas Recomendadas científicamente confiables.^{2,3} En consecuencia, las cifras de Ingestas Recomendadas de nutrientes y los criterios utilizados, no son definitivos, sino que están en permanente revisión, lo cual permite efectuar recomendaciones sobre las líneas de investigación necesarias para resolver problemas no solucionados.⁴

Objetivos de las Ingestas Recomendadas

Las Ingestas Recomendadas (IR) tienen los siguientes objetivos: a) prevenir enfermedades por deficiencia de nutrientes; b) guiar a médicos, nutricionistas, economistas y tecnólogos, para implementar programas de alimentación, nutrición y tratamiento de pacientes; c) estudiar la prevalencia de problemas nutricionales en poblaciones; d) elaborar programas de educación nutricional y de fortificación de alimentos; e) guiar a economistas y tecnólogos para la elaboración de nuevos alimentos; f) realizar el rotulado nutricional y reglamentar la fortificación de alimentos; g) definir rumbos en la investigación, en un terreno en permanente cam-

* Doctora en Farmacia y Bioquímica. Dirección postal: Junín 956, 2º, (1113) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico: mportela@ffyb.uba.ar

bio; h) guiar al consumidor para orientar la elección de sus alimentos.^{5,6}

¿Quiénes elaboran las ingestas recomendadas?

Existen organismos internacionales, como la FAO (Food and Agricultural Organization) que, a veces conjuntamente con la OMS (Organización Mundial de la Salud) y con la UNU (Universidad de Naciones Unidas), convocan a Comités de Expertos y publican documentos de alcance mundial que pueden ser utilizados por los diferentes países al elaborar las recomendaciones para sus poblaciones.⁷⁻⁹

Ciertos países desarrollados como Estados Unidos de América, Canadá, Reino Unido, la Comunidad Europea y Australia poseen Comités Oficiales para elaborar sus propias cifras de IR. En EUA, el National Research Council (NRC) publicó, desde 1941 hasta 1989, 10 ediciones de ingestas de referencia para la población norteamericana (Recommended Dietary Allowances, RDA), tomando en algunos casos como base los criterios de FAO/OMS.^{8, 10, 11} El NRC se integró, en 1993, con el Instituto de Medicina y la Academia Nacional de Ciencias de EUA y con el Instituto de Salud de Canadá, tomando la tarea de revisar los documentos existentes y elaborar nuevos valores de referencia de ingesta de nutrientes en reemplazo de las RDA de los Estados Unidos y Canadá publicados en 1989 y 1990, respectivamente, publicando varios documentos de RDIs desde 1997.

Los nutrientes relacionados con la salud ósea (calcio, fósforo, magnesio, vitamina D y flúor) fueron los primeros revisados al integrarse el nuevo Comité de las RDIs debido al cúmulo de conocimientos acumulados en la década del '90 y a su relevancia para prevenir la osteoporosis reduciendo los costos en los servicios de salud y mejorando la calidad de vida.¹²

Definiciones

Los Documentos de EUA publicados desde 1998 (DRIs) incluyen cuatro definiciones:¹²⁻¹⁵ tres de ellas pueden ser usadas, entre otras cosas, para planificar o evaluar las dietas de individuos o de poblaciones sanas. Un cuarto valor se relaciona con los riesgos o excesos. Estos términos son:

Ingestas Recomendadas de Nutrientes o Ingesta Diaria Recomendada (IRN, IDR o RDA): son las cantidades promedio diarias, per capita, de nutrientes esenciales, que, basadas en experiencias científicas, se consideran suficientes para cubrir las necesidades fisiológicas (requerimiento) de la mayor parte de la población (97 a 98%), de individuos sanos de un determinado grupo etario.

La RDA se aplica a individuos, no a grupos, pudiéndose utilizar en un sentido de "meta" de ingesta individual, pero no debe ser utilizada para evaluar la adecuación de las dietas de grupos de individuos o para planificar dietas para grupos.

Requerimiento promedio estimado (RPE): Ingesta de un nutriente que se considera que cubre los requerimientos de la mitad de los individuos sanos de un determinado grupo. Su utilización será para establecer la adecuación de la ingesta de grupos de población y, a medida que progresa el conocimiento y la distribución de los requerimientos, para establecer las IDR.

Se aconseja utilizar el RPE para evaluar la adecuación de grupos y para planificar sus ingestas más convenientes a nivel poblacional.

Ingesta Adecuada (IA): se basa en ingestas aproximadas de nutrientes observadas o determinadas experimentalmente, para un grupo o grupos de personas sanas. Ha sido utilizada cuando no se ha determinado la IDR.

En ausencia de datos definitivos para establecer el RPE y la IDR, se sugiere una IA basada en ingestas observadas o en aproximaciones experimentales de ingestas promedio de nutrientes de una población definida o de un subgrupo, que parece mantener un adecuado estado nutricional. La IA depende del indicador de adecuación nutricional elegido, de las características del grupo elegido para estudiarlas, y de los métodos utilizados para establecerla. La IA puede ser utilizada como meta u objetivo deseable de ingesta de nutrientes de individuos sanos.

Ingesta máxima tolerable (IMT): Ingesta diaria más elevada que probablemente no implica riesgos o efectos adversos sobre la salud en casi todos los individuos de una determinada población. La ingesta superior a la IMT incrementa el riesgo de efectos adversos.

Este concepto deriva de una ley universal en Biología, enunciada por Paracelso y aceptada por todos los científicos, que establece que cualquier nutriente puede ser necesario o tóxico según la cantidad administrada. Por lo tanto, se debe tener en cuenta, que en un cierto rango de ingesta se cubren las necesidades y por encima de él pueden aparecer signos de toxicidad. Este rango es parte de una curva dosis-respuesta y sus límites inferior y superior derivan de estudios nutricionales y toxicológicos (Figura 1).^{16, 17}

La IMT se refiere a una ingesta por encima de la IDR o de la IA que está asociada con riesgo de efectos adversos, basándose en que los nutrientes pueden producir efectos adversos sobre la salud cuando son consumidos en cantidades excesivas tanto que provengan de los alimentos, agua, suplementos o agentes farmacológicos. El término



“efecto adverso” se define como alguna alteración en la estructura o función del organismo humano o una disminución de alguna función fisiológicamente importante. El término tolerable implica una cifra de ingesta que puede, con alta probabilidad, ser tolerada biológicamente por los individuos más sensibles de una población sana, pero no implica que su ingesta pueda ser beneficiosa.¹²⁻²⁰

Se debe tener en cuenta que no hay evidencias de que los nutrientes consumidos en el orden de las RDA o AI, en una dieta compuesta por alimentos no fortificados, presente riesgo o efectos adversos en una población sana. Constituyen excepciones las ingestas asociadas a comidas muy específicas o a variables geoquímicas de ciertos elementos minerales (por ej. selenio). Esos datos no son utilizables para establecer la IMT para la población en general. Por otra parte, se debe tener en cuenta que la adición de nutrientes a alimentos fortificados o el consumo de suplementos sí implica riesgos de efectos adversos. Por lo tanto, las IMT pueden referirse a situaciones diferentes según el nutriente.

En la Tabla 1 figuran las abreviaturas en inglés y en castellano de estos términos y las equivalencias en los documentos de mayor difusión. En dicho cuadro puede observarse que en el Reino Unido y la CE existe un término referido al menor valor de ingesta que cubre las necesidades de un 2.5% de la población. Además se incluye la terminología de EUA y la CE para el etiquetado nutricional, con objeto de proporcionar una guía para que el consumidor pueda orientar la elección de sus alimentos.^{5, 6, 17, 18}

Metodología para estimar las ingestas recomendadas de nutrientes

Las IDR son, por definición, cifras que deben cubrir las necesidades (o requerimientos) de la mayor parte de la población del grupo al cual se refieren. Para establecerlas se cuenta con los siguientes métodos generales:^{6, 8, 12}

a) Método factorial: determina las pérdidas inevitables derivadas del metabolismo tisular que, en el organismo adulto sano, representan las necesidades de nutrientes o requerimientos. Para transformar estas cifras en IR se debe conocer la absorción o biodisponibilidad del nutriente en estudio (Figura 1) y al promedio de los resultados experimentales se deben sumar dos desvíos estándar. La IDR se establece en base al requerimiento promedio estimado (RPE), teniendo en cuenta la biodisponibilidad del nutriente y se expresa como el promedio diario de ingesta, pero teniendo en cuenta que es el promedio de, al menos, la ingesta de una semana: $IDR = RPE + 2 DE$ (Figura 1). Si no hay datos suficientes para calcular el DE, se puede utilizar un

coeficiente de variación del 10%.

b) Método de balance: mide la diferencia entre los ingresos y los egresos. Este método evalúa la ingesta necesaria para producir balance cero en el adulto, dado que las cifras derivadas del método factorial no permiten mantener el equilibrio en muchos casos. En los niños es necesario recurrir a métodos combinados, ya que el requerimiento implica, además del mantenimiento de las estructuras formadas, una cantidad extra para el aumento del tamaño corporal y para la maduración tisular.

a) Método epidemiológico: determina la ingesta de poblaciones que se consideran “sanas” o la ingesta necesaria para curar deficiencias clínicas. Actualmente, se está proponiendo este método con el criterio de establecer cifras de algunos nutrientes que, en estudios de larga duración, parecen ejercer influencia en la prevención de enfermedades degenerativas o crónicas del adulto.^{13, 15.}

Problemática de las ingestas recomendadas de calcio

Las necesidades fisiológicas de calcio están determinadas por las del esqueleto, pero como el calcio plasmático debe mantenerse dentro de límites muy estrechos, existe un equilibrio dinámico con el del hueso mediante un sistema de regulación hormonal a cargo del sistema endocrino.²¹ Esta adaptación del organismo a amplios rangos de ingestas de calcio da lugar a dificultades acerca de la evaluación del estado nutricional y, por lo tanto, a cifras de recomendaciones de ingesta sumamente variables de acuerdo a la metodología y a los criterios utilizados.

En la primera mitad del siglo XX se aplicó el método de balance para estimar las ingestas de calcio que mantenían equilibrio cálcico en el adulto, estimando una cifra de 9.8 mg/kg.día y una absorción promedio de 32% (Figura 2).²² Sin embargo, la FAO supuso que las cifras obtenidas con el método de balance eran excesivas y en base al método epidemiológico y estudios radiológicos de aquella época propuso una cifra entre 400 y 500 mg/día para el adulto.²³

Los métodos de densitometría ósea han permitido evaluar el contenido de calcio total corporal, evidenciando que la máxima densidad mineral ósea se alcanza entre los 20 y los 30 años. Por ello, las IR propuestas en 1989 eran hasta los 24 años eran similares a las de los adolescentes (1.200 mg/día), para permitir desarrollar al máximo el potencial genético en la tercera década de la vida y reducir el riesgo de osteoporosis en la edad adulta.¹² Además, los NIH (National Institutes of Health, EUA) recomendaron entre 1.000 y 1.500 mg/día para mayores de 50 años con objeto de frenar la pérdida de mineral óseo.²⁴

Cifras propuestas de ingesta de calcio

El Comité de las RDIs tuvo en cuenta que no existe un indicador bioquímico ni criterios funcionales que reflejen el estado nutricional con respecto al calcio en relación a la ingesta. Por lo tanto, al no poder establecer una IPE, estableció "ingestas adecuadas (AI)", concepto que aplicable a todos los nutrientes para los niños menores de un año. (Tabla 2)

Nacimiento hasta 12 meses:

Para los lactantes de 0 a 6 meses se estableció la ingesta promedio de niños sanos alimentados a pecho.

Se estableció la ingesta promedio de niños sanos alimentados a pecho, teniendo en cuenta un promedio de 264 mg/L de calcio en la leche materna, durante los seis primeros meses de la lactancia, en mujeres de EUA y Reino Unido, y un consumo promedio diario de 780 mL/día. Esa ingesta, que es compatible con crecimiento adecuado, implica una retención promedio de calcio de 128 mg/día, aceptando una absorción promedio de 61% (rango 40-70%). Sin embargo, en el caso de niños alimentados con fórmulas lácteas la absorción del calcio es menor, por la diferencia cuali y cuantitativa de los diversos constituyentes que alteran la biodisponibilidad del calcio [lactosa, ácido cítrico, ácidos grasos, proteínas y relación calcio/fósforo]. Por ello se precisarán mayores ingestas para lograr la misma retención que en los niños alimentados con leche materna, que variarán en función de la biodisponibilidad del Ca.

Los estudios de incremento de calcio en hueso parecen indicar que los niños alimentados con fórmulas lácteas presentan un mayor contenido mineral óseo, aunque no puede asegurarse que esta diferencia sea beneficiosa o clínicamente significativa. Son necesarios más estudios para poder efectuar conclusiones más firmes, así como para definir los riesgos o posibles beneficios de consumos más elevados durante la infancia.

Un caso particular lo constituyen los prematuros y desnutridos, que por sus elevadas velocidades de crecimiento e inmadurez esquelética tienen capacidad y necesidad de retener cantidades de calcio varias veces superiores a la de los niños normales y, por consiguiente, requerirán recomendaciones y formulaciones especiales.^{25, 26}

A partir de los 7 meses se tuvo en cuenta la ingesta de calcio proveniente de la introducción de sólidos y los datos son limitados.

Niños de 1 a 8 años: se analizaron: 1) mediante metaanálisis, los estudios de balance realizados antes de 1960, en niños de 4 a 8 años; 2) los datos posteriores de retención de calcio y del contenido

mineral total corporal por densitometría ósea o utilizando isótopos estables, en niñas de 5 a 8 años;²⁷ 3) estudios, en niños, de determinación del contenido corporal mineral y de densitometría ósea;²⁷ 4) datos de cambios en la DMO en estudios de intervención en niños.²⁸ Por todo ello, se tuvo en cuenta que los datos disponibles no son suficientes para establecer una RDA.

Adolescentes de 9 a 18 años: Las cifras se establecieron en base al método factorial, a la retención de calcio para alcanzar el máximo de retención de calcio óseo y a los ensayos clínicos en los que el contenido mineral óseo se midió en respuesta a ingestas variables de calcio. Para los varones se calcularon por extrapolación de la ecuación obtenida en las mujeres.^{30, 31}

19 a 70 años: Los criterios analizados fueron: **1) Relación entre ingesta de calcio y riesgo de fracturas:** de modo ideal, la ingesta óptima de calcio debería ser la adecuada para que exista el menor riesgo de fracturas en la edad adulta, pero la ingesta de calcio en estudios transversales no refleja la ingesta a través del tiempo. Por ello, se requiere información prospectiva acerca de la influencia de distintos incrementos de ingesta de calcio sobre la incidencia de fracturas en jóvenes y adultos dentro de un amplio rango de ingestas habituales. Sin embargo, no existen tales estudios y su ejecución requeriría el seguimiento de un gran número de individuos durante varios años, por lo cual son económicamente prohibitivos. **2) Medida de la masa ósea:** detectando cambios en estudios longitudinales de uno a dos años de duración. **3) Máxima retención de calcio:** se considera que es un indicador funcional debido a su relación con el máximo valor de calcio esquelético y con el riesgo de fracturas. Puesto que el 99% del calcio del organismo está en el esqueleto, la meseta que se alcanza cuando se representa la retención en función de la ingesta indica la ingesta adecuada de calcio. Utilizando datos de balance en humanos y este criterio, Jackman propuso una ecuación no lineal que predice el menor valor de ingesta de calcio para lograr la meseta a la cual la retención de calcio es máxima. La ingesta surgida del modelo experimental no logró mantener la máxima retención de calcio en el 50% de los individuos por lo cual no pudo ser propuesta como IPE y debe interpretarse como IA, en base a los siguientes aspectos: 1) la incertidumbre inherente a los métodos de balance que forman parte del modelo de máxima retención; 2) la falta de acuerdo entre los datos observados y los experimentales (las ingestas promedio de la población norteamericana y canadiense son inferiores a las derivadas del método de balance que permiten máxima retención de calcio); 3) la falta de estudios



longitudinales que puedan verificar la asociación entre los datos experimentales, derivados de la ingesta de calcio para la máxima retención, y la pérdida de masa ósea por períodos prolongados y su secuela clínica sobre la incidencia de fracturas.¹²

51 a 70 años: Se supone que la absorción puede ser menor que en los grupos de menores edades. No hay pruebas concluyentes para dar cifras distintas en las mujeres de este rango de edad en función de la menopausia y de la terapia de reemplazo hormonal.

Mayores de 70 años: Los datos en este grupo de edad son muy escasos, por lo cual se estableció una cifra similar a la del grupo de 51 a 70.

Embarazo: Durante el embarazo se transfieren de la madre al feto entre 25 y 30 g de calcio, la mayor parte durante el tercer trimestre. La mayor adaptación fisiológica materna para cubrir este aumento de las necesidades de calcio es el aumento de la absorción intestinal, reflejado probablemente en el aumento de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Los estudios de densidad mineral ósea de columna lumbar muestran una disminución desde el comienzo del embarazo hasta el postparto inmediato, pero aumentan después del destete,³⁴ suponiendo que los mecanismos adaptativos maternos implican un aumento de la absorción intestinal, no modulada por hormonas calciotrópicas, lo cual es suficiente para compensar el aumento de las necesidades sin incremento en las ingestas, que se han fijado en las mismas cifras que para la mujer no embarazada de igual edad.

Lactancia: Los datos existentes parecen indicar que las pérdidas de calcio del esqueleto materno no se evitan aumentando la ingesta de calcio, que se repone al finalizar la lactancia.³⁵ Por lo tanto, la IA se ha fijado en las mismas cifras que para la mujer no embarazada de igual edad.

Otros problemas que se han documentado como relacionados a la ingesta de calcio son la hipertensión, la HIE y el cáncer de colon,³³⁻³⁵ pero no se ha considerado que puedan constituir, hasta el momento, criterios a tener en cuenta al establecer las ingestas recomendadas de calcio.³⁶

Se debe tener en cuenta que existen enfermedades crónicas como artritis reumatoidea, enfermedad renal, trastornos endocrinos y del metabolismo mineral que requieren ajustes especiales en las ingestas de calcio, pero que no son contempladas en los documentos actuales.¹²

Ingestas aconsejadas por FAO en su último Documento:¹⁷ se pueden observar en la Tabla 3 comparativamente con las de las RDIs de EUA. Para los **niños menores de 6 meses** las cifras son algo superiores, debido a que están dirigidos a niños de países en vías de desarrollo en los cuales los

problemas socio económicos no permiten una adecuada lactancia materna, teniendo que recurrir a la suplementación con fórmulas lácteas. A partir de los 7 meses la ingesta de calcio aumenta a consecuencia de la introducción de sólidos y la cifra propuesta es ligeramente superior a las del RDIs. Para adolescentes y adultos se tuvieron en cuenta estudios de balance con interpolación de la ingesta de calcio que equilibra las pérdidas cuando se representa el calcio absorbido versus calcio ingerido. Se tuvo en cuenta que la respuesta es no lineal y en la ecuación logarítmica se tomaron los promedios + 2 DE. Las cifras propuestas son similares a las IDR de EUA, pero se denominan "ingestas recomendadas".

En dicha tabla figuran también las cifras utilizadas por la CE, que son inferiores a las de FAO y a las IDR.

Niveles máximos de ingesta para calcio: en el caso del calcio, son cifras aplicables a las formas farmacológicas solamente, y no incluyen la cantidad consumida con los alimentos y el agua. Los datos disponibles sobre los efectos adversos del excesivo consumo de calcio en humanos se relacionan con nefrolitiasis, hipercalcemia, insuficiencia renal y disminución de la absorción de otros nutrientes minerales. Tanto FAO como las RDIs sugieren como Límites Superiores de Ingesta para todas las edades mayores de 1 año 2.5 mg/d.

Corolario

Con objeto de establecer en el futuro cifras más precisas es necesario profundizar las investigaciones en las siguientes áreas: a) estudios epidemiológicos que evalúen el impacto de la ingesta prevalente de calcio sobre la masa ósea, el riesgo de fracturas, el cáncer de próstata y los cálculos renales; b) nuevos métodos para determinar el riesgo de enfermedades crónicas; c) evaluar el efecto de la ingesta de calcio sobre la retención de calcio en los períodos de mayor velocidad de crecimiento.

(Recibido: febrero de 2007. Aceptado: abril de 2007)

Tabla 1

Terminología y abreviaturas de las ingestas recomendadas según diferentes Documentos Internacionales y traducciones al castellano del Codex (Ref. 18)

EUA/Canadá 1)	Reino Unido 2)	Comunidad Europea 3)	FAO, 2001 4)
DRIs Dietary Reference Intakes IDR: Ingestas Dietéticas de Referencia	DRV Dietary Reference Values VDR: Valores Dietéticos de Referencia		
RDA Recommended Dietary Allowances IRN: Ingesta Recomendada de Nutrientes	RNI Referente Nutrient Intake IRN: Ingesta de Referencia de Nutrientes	PRI Population Reference Intake IRP: Ingesta de Referencia para la Población	RNI Recommended Nutrient Intake IRN: Ingesta Recomendada de Nutrientes
	LRNI Lower Reference Nutrient Intake Ingesta Mínima de Referencia de Nutrientes	LTI Lowest Threshold Intake Umbral Mínimo de Ingesta	
EAR Estimated Average Requirement RPE: Requerimiento Promedio Estimado	EAR Estimated Average Requirement RPE: Requerimiento Promedio Estimado	ARI Average Requirement Intake Intervalo Aceptable de Ingesta	
AI Adequate Intake IA: Ingesta Adecuada			AI Acceptable Intake IA: Ingesta aceptable
UL Tolerable Upper level Nivel Máximo de Ingesta Tolerable			UL Tolerable Upper level Nivel Máximo de Ingesta Tolerable
RDI Recommended Dietary Intake Valor de Referencia para el etiquetado		RLV Referente Labelling Value Valor de Referencia para el etiquetado	

1) Ref 12; 2) Ref 18; 3) Ref 19; 4) Ref 20



Tabla 2

Ingestas aconsejadas de calcio mg/día

	NAS (ref. 12)	FAO, 2001 (Ref 20)	Unión Europea (1993)(ref 19)
Edad	Ingesta Adecuada	Ingesta Recomendada	Ingesta de Referencia
0-6 meses	210	Leche humana: 300 Leche vacuna: 400	Lactantes: 400
6-12 meses	370	400	
1-3 años	500	500	Niños 400-550
4-8 años	800	4-6 años: 600 7-9 años: 700	
9-18 años	1300	1300	Pubertad y adolescencia Varones: 1000 Mujeres: 800
19-50 años	1000	1000	Adultos 700
51-70 años	1200	Mujeres posmenopáusicas y varones > 65 años: 1300	
> 70 años	1200		Mujeres posmenopáusicas: 700 Varones > 65 años: 700
Embarazo y lactancia		Embarazo: Tercer trimestre: 1200	700
< 18 años	1300		Lactancia 1200
19-50 años	1000		

Tabla 3

Criterios y cifras de Ingestas Adecuadas o Recomendadas de calcio

	RDI	FAO	CE
0-6 meses	Contenido de la leche materna		
6-12 meses	Contenido de la leche materna + alimentos sólidos		
1-3 años	Extrapolación de la máxima retención de 4-8 años	Estudios de balance con interpolación de la ingesta de calcio que equilibra las pérdidas cuando se representa el calcio absorbido vs calcio ingerido tomando los promedios + 2 DE y considerando las pérdidas insensibles	Estudios de balance con interpolación de la ingesta de calcio que equilibra las pérdidas cuando se representa el calcio absorbido vs calcio ingerido tomando los promedios + 2 DE y sin considerar las pérdidas insensibles
4-8 años	Máxima retención de calcio		
9-18 años	Máxima retención de calcio		
19-30 años	Máxima retención		
31-50 años	Balance		
51-70 años	Máxima retención de calcio		
> 70 años	Extrapolación de la máxima retención de 51-70 años		
Embarazo y lactancia	Masa mineral ósea		

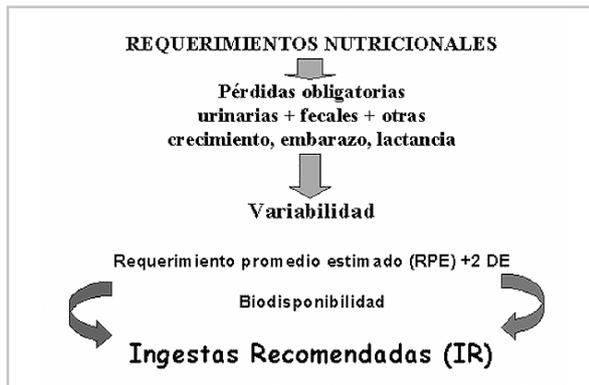


Figura 1: Esquema de requerimientos de nutrientes y su transformación en Ingestas Recomendadas

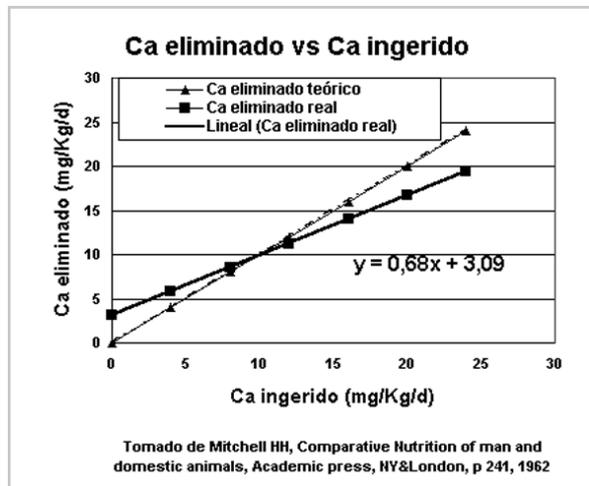


Figura 2: Ecuación de balance de calcio en función de la ingesta para estimar el equilibrio cálcico en el adulto.

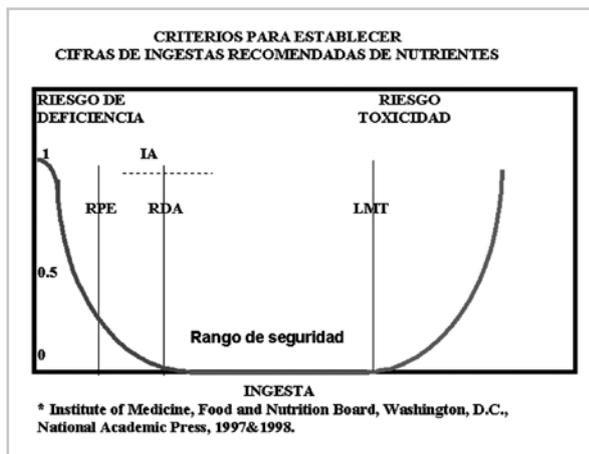


Figura 3: Concepto de seguridad de la ingesta de nutrientes

Referencias

1. Todhunter EN. Sucesos que hicieron época en la Historia de la nutrición. En: Conocimientos actuales de nutrición. Traducción de Present Knowledge in Nutrition, 4th ed. Instituto de Centro América y Panamá (INCAP) & Archivos Latinoamericanos de Nutrición (ALAN), Guatemala, 1978; pp 549-58.
2. Truswell AS. Evolution of dietary recommendations, goals and guidelines. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1060-72.
3. Harper AE. Dietary Standards and Dietary Guidelines. En: Present Knowledge in Nutrition, 6th ed. Washington; Myrtle L. Brown ed. Nutrition Foundation, 1990; pp 491-501.
4. Lachance P, Langseth L. The RDA concept: time for a change? *Nutr Rev* 1994; 52: 266-70.
- 5.- Mandatory Nutrition Labeling. FDA's final rule. *Nutr Rev* 1993; 51: 101-5.
6. Welsh S. Normas sobre nutrientes, pautas nutricionales y guías de alimentos. En: Conocimientos actuales de nutrición. Traducción de Present Knowledge in Nutrition, 4th ed. Instituto de Centro América y Panamá (INCAP) & Archivos Latinoamericanos de Nutrición (ALAN), Guatemala, 1997; pp 674-91.
7. Necesidades de Energía y de Proteínas. Informe de un Comité Especial Mixto FAO/OMS de Expertos. Informe Técnico 522. Ginebra; Organización Mundial de la Salud, 1973.
- 8.- Necesidades de Energía y de Proteínas. Informe de una Reunión Consultiva Conjunta FAO/WHO/UNU de Expertos. Informe Técnico 724, p. 132. Ginebra; Organización Mundial de la Salud, 1985.
9. Bengoa JM, Torún B, Behar M y Scrimshaw NS. Metas nutricionales y guías de alimentación para América Latina: Bases para su desarrollo. *Arch Latinoam Nutrición* 1988; 28: 1-793.
10. Requirements of Vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B₁₂. *Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Series*, No 23. Rome; FAO, 1988.
11. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Food and Nutrition Board. National Research Council. Washington DC; National Academy Press, 1989.
12. Dietary References Intakes (DRI) for Calcium, Phosphorus, Magnesium, vitamin D and Fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine. Washington DC; National Academy of Sciences, 1997.
13. Dietary References Intakes (DRI) for Thiamin, Riboflavin, vitamin B₆, Niacin, folate, vitamin B₁₂ and choline. Standing Committee on the Scientific Evaluation

- tion of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine. Washington DC; National Academy of Sciences, 1998.
- 14.- Antioxidants' role in chronic disease prevention still uncertain; huge doses considered risky. Setting new dietary recommendations. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine. Washington DC; National Academy of Sciences, 2000.
15. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine. Washington DC; National Academy of Sciences, 2001.
16. Mertz W. Risk assessment of essential trace elements: new approaches to setting Recommended Dietary Allowances and Safety Limits. *Nutr Rev* 1995; 53: 179-85.
17. Trace Elements in Human Nutrition and Health. WHO (World Health Organization), Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO) and International Atomic Energy Agency. Geneva; WHO, 1996.
18. Comisión del Codex Alimentarius. FAO & OMS. Documento de debate sobre las propuestas relativas a valores de referencia adicionales o revisados de nutrientes para fines de etiquetado de los alimentos. 2006. http://www.cclac.org/documentos/CCNFSDU/2006/documentos/esp/nf28_08s.pdf
19. Nutrient and energy intakes of the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty-first series. Luxemburg; Commission of the European Communities, 1993.
20. Human Vitamin and Mineral Requirements. Rome; WHO & FAO, 2001.
21. Arnaud CD, Sánchez SD. Calcium and Phosphorus. En: Present Knowledge in Nutrition, 6th ed. Washington DC; Myrtle L. Brown ed. Nutrition Foundation, 1990. Pp 212-23.
22. Comparative nutrition of man and domestic animals. HH Mitchell, ed. New York; Academic Press, 1962.
23. Necesidades de Calcio. Informe de un Grupo de Expertos FAO/OMS. Informe no 30; Roma, 1962.
- 24- Symposium: current concepts of calcium absorption. American Institute of Nutrition. *J Nutr* 1992; 122: 641.
25. NIH Consensus Conference. NIH (National Institute of Health) USA. *JAMA* 1994; 272: 1942-8.
26. Allen JC, Keller RP, Archer Ph, Neville MC. Studies in human lactation milk composition and daily secretion rates of macronutrientes in the first year of lactation. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 69-80.
27. Atkinson SA. Calcium and phosphorus requirements of low birth weight infants: a nutritional and endocrinological perspective. *Nutr Rev* 1983; 41: 69-78.
28. Abrams SA, Stuff JE. Calcium metabolism in girls: current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 739-43.
29. Kenneth JE, Abrams SA, Wong WW. Body composition of a young, multiethnic female population. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 724-31.
30. Lee WTK, Leung SSF, Wang SH, et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and *bone* mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 744-50.
31. Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 992-6.
32. Abrams SA, Grusak MA, Stuff J, O'Brien KO. Calcium and magnesium balance in 9-14-yr-old children. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1172-7.
33. Welten DC, Kemper Han CG, Bertheke Post G, Van Staveren WA. A meta-analysis of the effect of calcium intake on *bone* mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995; 125: 2802-13.
34. Jackman LA, Millane SS, Martin BR, et al. Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarcheal age in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 327-33.
35. Weinsier RL, Norris D. Recent developments in the etiology and treatment of hypertension: dietary calcium, fat and magnesium. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 1331-1338.
36. Repke JT, Villar J. Pregnancy-induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 237S - 241S.
37. McCarron DA, Reuser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am College Nutr* 1999; 18: 398S-405S.
38. Garland CF, Gorham ED. "CAN" colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:193 S.
39. Allen LH. Women's dietary calcium requirements are not increased by pregnancy or lactation. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 591-2.
40. Prentice A, Jarjou LMA, Cole TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a supplement on breast-milk calcium concentration, maternal *bone* mineral content and urinary calcium. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 58-67.



ENFOQUE NUTRICIONAL EN LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

MARÍA ELENA TORRESANI*

Cátedra I de Dietoterapia del Adulto, Carrera de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Es esencial el papel que representan el calcio y la vitamina D en la homeostasis del hueso a lo largo de la vida, tanto para alcanzar el pico de masa ósea, como para mantenerlo en las etapas avanzadas de la vida. La leche y sus derivados constituyen la fuente dietética natural más importante de calcio, aunque éste también se encuentra en otros alimentos como yema de huevo, legumbres y verduras de hojas verdes en menor proporción. Las etapas vitales influyen en la absorción del calcio, que declina a partir de la mitad de la vida en adelante, aproximadamente un 0,2% por año, con un decremento adicional del 2% en la menopausia. La absorción de calcio es un proceso complejo, existiendo compuestos que promueven dicha absorción, tales como azúcares (lactosa), fosfopéptidos derivados de la caseína de la leche, vitamina D, fructooligosacáridos, isoflavonas, y el bajo aporte de calcio. Y otros que afectan la absorción como oxalatos, fitatos, fibra alimentaria y fósforo. Dentro de la prevención de Osteoporosis, la Educación Alimentaria resulta una estrategia fundamental a nivel poblacional, cuyo objetivo será modificar los factores de riesgo que afectan a la comunidad en general. La misma deberá integrarse en el marco más amplio de estrategias de prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles.

Palabras clave: calcio; alimentos fuente; biodisponibilidad; Educación Alimentaria.

NUTRITIONAL APPROACH IN THE PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

Summary

Calcium and Vitamin D play an essential role throughout life in the homeostasis of bone, both to attain peak bone mass, and to maintain it in later years. Milk and its derivatives constitute the most important natural dietetic calcium source, although it is also found in other foodstuffs like egg yolk, vegetables –mainly leafy ones– in smaller proportion. Different stages of life influence the absorption of calcium, which declines after maturity, approximately 0.2% per year, with an additional decrement of 2% in the menopause. Calcium absorption is a com-

plex process; some dietary compounds promote its absorption (namely sugars –lactose–, phosphopeptides derived from milk casein, vitamin D, fructo-oligosaccharides, isoflavones, and low calcium intake), while others decrease absorption (oxalate, phytates, alimentary fiber, and phosphorus). In the prevention of Osteoporosis, Alimentary Education (AE) is a fundamental strategy at the population level, whose objective should be to modify the risk factors which affect the community in general. AE must be integrated within the wider framework of strategies for the prevention of nontransmissible chronic diseases.

Key words: calcium; food sources; bioavailability; Alimentary Education.

Introducción

Es esencial el papel que representan el calcio y la vitamina D en la homeostasis del hueso en los diferentes momentos biológicos, tanto para alcanzar el pico de masa ósea en las primeras etapas, como para mantenerlo en el período avanzado de la vida.

Se sabe que cuando se incrementa el consumo de calcio se previene la depleción ósea que naturalmente sucede con los años. Un bajo consumo de calcio en la adolescencia llevará a una edad adulta con un esqueleto que tendrá mucho mayor riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas en el envejecimiento. Se ha calculado que el incremento de un 5% de la masa ósea en la juventud puede reducir el riesgo de desarrollar osteoporosis en un 40%.¹ Por otra parte, aproximadamente el 25% de las fracturas osteoporóticas son debidas a no haber adquirido un adecuado capital óseo en la adolescencia y el 75% restante a haber tenido excesivas pérdidas posmenopáusicas.² Resulta fundamental entonces alcanzar el mayor pico de masa ósea posible en la adolescencia y combatir los factores que actúan contra ello en esta época de la vida.

Considerando las diversas publicaciones en relación al aporte cálcico, son interesantes los aportes realizados por los estudios del Dr. Philippe Bonjour de los Hospitales Universitarios de Ginebra, Suiza, quien pone en evidencia una asociación positiva

* Dirección postal: Carrera de Nutrición, Marcelo T. de Alvear 2202, (1122) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: mtorresani@fmed.uba.ar

entre los aportes cálcicos –provenientes en un 65-70% de productos lácteos– y la ganancia de masa mineral ósea.³

Consumo de calcio a través de los años

Las fuentes dietéticas y la ingestión de calcio se han modificado considerablemente durante la evolución del hombre. Los seres humanos fueron grandes consumidores de calcio hasta el inicio de la agricultura, hace aproximadamente unos diez mil años.

El hombre primitivo obtuvo calcio de raíces, tubérculos, nueces y legumbres en cantidades que se supone excedían los 1.500 mg/día y quizá se elevó al doble cuando, en el período recolector-cazador, se introdujeron alimentos para satisfacer las necesidades calóricas de dimensiones corporales similares a las del hombre contemporáneo.

Después de la domesticación de los granos, la ingestión de calcio disminuyó en forma sustancial debido a que de estos alimentos, los frutos –que es la parte que acumula menor cantidad de calcio–, se volvieron los alimentos principales. Aunque genéticamente el ser humano sigue pareciéndose considerablemente a aquellos hombres del paleolítico, la ingesta actual de calcio no llega a ser ni el 50% del contenido en aquel tipo de alimentación.

Por consiguiente, el humano moderno consume –en promedio– insuficiente calcio para optimizar la densidad ósea, siendo actualmente el grupo de alimentos lácteos los que suministran la mayor cantidad de calcio en la dieta occidental.

Fuentes alimentarias de calcio

Existen básicamente tres fuentes de ingreso de calcio alimentario al organismo:

- 1) Calcio contenido naturalmente en los alimentos
- 2) Productos alimenticios enriquecidos con calcio
- 3) Suplementos nutricionales con alto aporte de calcio.

El calcio no representa un mineral muy abundante en los alimentos habituales. Está presente tanto en los alimentos de origen animal como vegetal.

El grupo de los lácteos constituye la fuente natural más importante de calcio, siendo la leche, el yogur y algunos quesos los más ricos en este mineral. Su contenido no varía prácticamente entre los productos enteros o descremados, presentando estos últimos un contenido levemente mayor. La manteca y crema de leche aportan mínimas cantidades y los quesos en forma muy variable dependiendo del proceso de elaboración: cuanto más maduro sea el queso, más rico será en calcio, por su menor contenido acuoso y su mayor concentración.

Dentro de los alimentos de origen animal algunos pescados como la sardina tienen muy alto contenido en calcio siempre y cuando se los consuma con el esqueleto.

Las fuentes vegetales las constituyen algunas verduras de hoja verdes, legumbres, frutas secas, semillas y algas (Tablas 1, 2 y 3).

Si bien las semillas de sésamo, amapola y alguna variedad de algas presentan alto contenido en calcio, debido a su contenido en fibra y aporte de fitatos, la biodisponibilidad es baja.

Sin incluir a la leche o sus derivados resulta prácticamente imposible cubrir las necesidades de calcio con los alimentos de origen vegetal, ya que esto implicaría consumir cantidades muy altas de ellos con la probabilidad de intolerancias a nivel digestivo, dados los hábitos alimentarios de la población argentina.

Existen en el comercio productos fortificados por la industria con calcio y vitamina D, tales como leches fluidas y en polvo, yogures y postres lácteos, que constituyen un buen recurso para mejorar el aporte (Tabla 4).

También se pueden manejar productos nutracéuticos con alto aporte de calcio, como fuente alternativa de este mineral (Tabla 5).

Biodisponibilidad del calcio consumido

La absorción del calcio varía fundamentalmente a lo largo del ciclo de la vida, siendo la etapa de lactancia el período de mayor absorción, con un porcentaje que ronda entre 55 y 60%; en la adolescencia estos valores descienden a 35-40%, para establecerse aproximadamente alrededor de 30% en la etapa adulta. A partir de la mitad de la vida en adelante, la eficiencia de absorción declina casi 0,2% por año, con un porcentaje adicional del 2% en la menopausia.

El proceso de absorción del calcio es complejo y existen una serie de factores, considerados condicionantes, que promueven dicha absorción, tales como azúcares (lactosa), fosfopéptidos derivados de la caseína de la leche, vitamina D, fructooligosacáridos, isoflavonas, y el bajo aporte de calcio. Y otros que afectan la absorción como oxalatos, fitatos, fibra alimentaria y fósforo.

Con respecto al consumo de calcio, se observa una relación inversa con la eficiencia de la absorción: ésta disminuye a medida que la cantidad ingerida aumenta, siendo éste un mecanismo adaptativo del organismo a una restricción dietética de calcio, que reacciona aumentando el grado de absorción intestinal y reduciendo sus pérdidas por materia fecal. Como consecuencia, trae aparejado un hiperparatiroidismo compensador, que se puede prevenir con la administración exógena de calcio.⁴ Los fructooligosacáridos (FOS), junto con la inulina, prebióticos conocidos como fibra activa, actúan a nivel del metabolismo mineral disminuyendo el pH intestinal por la fermentación colónica. Mejoran la



permeabilidad intestinal y provocan vasodilatación, aumentando la absorción de agua y sales minerales. Las mayores evidencias científicas acerca de los efectos de los fructanos son sobre la absorción del calcio y magnesio. Se observó que bastan 15 g/día de FOS para estimular la fracción absorbible de calcio.^{5,6} Ingestas superiores a 20-30 g/día podrían ocasionar molestia intestinal.⁷

Las isoflavonas presentes en leguminosas como la soja, si bien parecen actuar primariamente evitando la reabsorción ósea, fundamentalmente a nivel del hueso esponjoso,⁸ también ejercerían efectos no hormonales a otros niveles, probablemente contribuyendo a efectos fisiológicos, tales como el aumento de la absorción intestinal del calcio, a pesar de su alto contenido en fitatos y oxalatos.⁹

Los datos epidemiológicos sugieren que la menor frecuencia de osteoporosis observada en las mujeres asiáticas (cerca de un tercio de la observada en la mujer occidental), se asocia con un alto consumo de proteína de soja.¹⁰ Mientras que el estilo de alimentación asiática incluye un consumo estimado entre 20 y 150 mg/día de isoflavonas, la alimentación occidental contiene alrededor de 3-5 mg/día.¹¹ En general los resultados de estudios clínicos muestran mejoría en la densidad mineral ósea de la columna, en respuesta a una ingesta aproximada de 80-90 mg/día de isoflavonas.¹² Se debe tener en cuenta que por gramo de proteína de soja se aportan aproximadamente de 1 a 3 mg de isoflavonas, variando ampliamente el contenido en dependencia del tipo de grano, suelo y clima.¹³ Dentro de las sustancias desfavorables, el ácido oxálico es el inhibidor más potente de la absorción del calcio, ya que forma con el mismo oxalato de calcio que resulta un compuesto totalmente insoluble.¹⁴ Se encuentra presente en altas cantidades en vegetales como acelga, espinaca, ruibarbo, remolacha y cacao. El ácido fítico es un inhibidor leve de la absorción del calcio, por la formación de quelatos insolubles. Se encuentra presente en los cereales pero, cuando éstos se panifican, el ácido fítico es degradado por la fitasa de las levaduras fermentadoras, reduciéndose más aún el efecto inhibidor.¹⁵

Otros alimentos con alto contenido en fitatos son el cacao en polvo, las semillas de sésamo y girasol, las frutas secas y legumbres como las lentejas.

La fibra alimentaria tiene la capacidad de secuestrar iones de calcio en el medio intestinal, especialmente la que contiene residuos de ácidos urónico y fítico. No obstante, dado que éstos pueden ser digeridos a nivel colónico por las bacterias intestinales, se produce la liberación del calcio, cuya absorción a este nivel puede ayudar a mantener su balance, siempre que se aporte el calcio en

cantidad suficiente (la fermentación de la fibra a nivel colónico eleva su acidez, lo cual aumenta la solubilidad del calcio, y también se favorece la degradación del ácido fítico).

En vegetarianos, que tienen elevada ingesta de fibra, no se han descrito problemas de deficiencia cálcica, al menos con ingestas recomendadas de 25 g/día.¹⁶

El fósforo es necesario en los períodos de rápido crecimiento óseo, pero debe estar en proporciones balanceadas con el calcio para que no actúe con función "antiosificante".¹⁷ Por ser un componente de todas las células, el fósforo se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos. Sin embargo algunos de ellos son los más significativos por el alto consumo dentro de la población occidental. Así, por ejemplo, las bebidas cola son ricas en fósforo debido a su contenido en ácido fosfórico utilizado como acidulante; presentan una concentración de hasta 18 mg%, con un contenido prácticamente nulo de calcio: una botella de refresco de 375 ml puede proporcionar hasta 67,5 mg de ácido fosfórico. Estudios realizados por diversos autores, indican que las bebidas carbonatadas pueden llegar a aportar hasta 1.000 mg de fósforo diario. Se vio que la ingestión excesiva de fosfatos a través de estas bebidas, pueda explicar la aparición de las altas prevalencias de osteoporosis en las sociedades desarrolladas. Su consumo excesivo no permitiría alcanzar una masa ósea máxima por el alto contenido de fosfatos. Y por otro lado, su alto consumo se asocia al bajo consumo de refrescos ricos en calcio, conocida esta situación como "efecto de desplazamiento de la leche".^{18,19}

La Educación Alimentaria como estrategia para la prevención

Resulta evidente la necesidad de plantear estrategias de prevención de la enfermedad a nivel poblacional, cuyo objetivo será modificar los factores de riesgo que afectan a la comunidad en general.

La infancia y la adolescencia son períodos importantes para iniciar y reforzar hábitos de vida sanos y pautas alimentarias que luego deberán mantenerse durante toda la edad adulta. Además, una alimentación saludable contribuirá a un envejecimiento más saludable.

Desde el año 2000 existen en nuestro país las Guías Alimentarias para la Población Argentina,²⁰ que en su mensaje N° 2 se refieren a las recomendaciones necesarias para el aporte de calcio a través del consumo de lácteos, resaltando que éste es un grupo de alimentos necesario en todas las edades.

Los mensajes dados por estas guías deberán llegar especialmente a la población blanco represen-

tada por los niños, para lograr la mejor formación de masa ósea en las etapas de crecimiento; en los adolescentes porque constituyen una “ventana de oportunidad” donde se podrá maximizar el pico de masa ósea en el período de rápido crecimiento, y en la población perimenopáusica para lograr el máximo mantenimiento de la masa ósea y minimizar lo más posible su pérdida.

Conclusiones:

Si bien hoy en día no se puede aceptar que la osteoporosis esté relacionada solamente con el aporte de calcio, ante aportes insuficientes de este mineral en el crecimiento, el hueso no puede alcanzar una adecuada estructura ósea y menos mantenerla al avanzar la edad, especialmente en la mujer en situación postmenopáusica.

El aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población exigen que tanto funcionarios como especialistas de la salud centren la atención en la prevención de esta enfermedad, dadas sus consecuencias sociales y económicas cada vez más graves, tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. Esta prevención deberá integrarse en el marco más amplio de estrategias de prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles.

(Recibido: febrero de 2007. Aceptado: abril de 2007)

Tabla 1
Contenido de calcio en alimentos (por 100 g)

Alimentos	Contenido en Ca (mg)
Queso tipo Parmesano Queso tipo Mar del Plata Queso tipo Fontina Semillas de sésamo	> 700
Ricotta – Quesos blandos Sardinias	700 – 300
Cornalitos Almendras – Avellanas Leche condensada	300 – 200
Achicoria – Brócoli Radicheta – Leche – Yogures Postres lácteos – Quesos untables	200 – 100
Acelga – Espinaca	< 100

Fuente: Adaptado de López y Suárez, 2002.²¹

Tabla 2
Contenido de calcio y fibra en semillas (por 100 g)

Semillas	Ca (mg)	Fibra (g)
Zapallo	51	1.9
Melón	82	2.5
Girasol	120	3.8
Sésamo	1169	6.3
Amapola	1448	6.2

Fuente: J Food Science, 2002.²²

Tabla 3
Contenido de calcio y fibra en algas (por 100 g)

Tipo de Algas	Ca (mg)	Fibra (g)
Nori	390	1.8
Kombu	430	2.9
Wakame	960	2.7
Hiziki	1100	9.2
Agar-agar	690	0.0

Fuente: Standart tables of food composition in Japan, 1997.²³

Tabla 4
Productos alimenticios enriquecidos con calcio (por 100 g)

Alimentos	Contenido en Ca (mg)
Leche fluida ultrafiltrada	140
Leche en polvo fortificada	1850
Yogures fortificados	150
Leche chocolatada	160
Postres lácteos fortificados	170 a 335
Cereales para desayuno	160 a 400
Jugos y aguas minerales	30 a 51

Fuente: Empresas elaboradoras

Tabla 5
Productos Nutracéuticos con alto aporte de calcio

Productos	Ca (mg)
Caseinato Secalbúm	1500
Caseinato de Calcio	1200
Sustagen	800
Kas1000	510
Nutrisón LK Adultos	370
ADN	300
Fresubin	270

Fuente: Empresas elaboradoras



Referencias

1. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 39-63.
2. Rico H, Revilla M, Fraile E, et al. Metacarpal cortical thickness by computed radiography in osteoporosis. *Bone* 1994; 15: 303-6.
3. Bonjour JP, et al: Augmenter le pic de masse osseuse: rêve ou réalité. *Med Hyg* 2000; 58: 15-7.
4. Weaver CM, Heaney RP, Teegarden D, Hinders SM. Wheat bran abolishes the inverse relationship between calcium load size and absorption fraction in women. *J Nutr* 1996; 126: 303-7.
5. Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud C, et al. Effect of soluble or partly soluble dietary fibers supplementation on iron absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy, young men. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 375-80.
6. Van den Heuvel E, MT van Dokkum, Schafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 544-8.
7. Briet F, Achour L, Flourie B, et al. Symptomatic response to varying levels of fructo-oligosaccharides consumed occasionally or regularly. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 501-7.
8. Anderson JJ, Garner SC. Phytoestrogens and *bone*. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 543-57.
9. Potter SM, Baum JA, Teng H, et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and *bone* density in post-menopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1375-9.
10. Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of *bone* fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1890-5.
11. Murkies A, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 297-303.
12. Lydeking-Olsen E, Jensen J-EB, et al. Isoflavone-rich soymilk prevents *bone*-loss in the lumbar spine of post-menopausal women. A 2 year study (abstract). *J Nutr* 2002; 132: 581S.
13. Wang HJ, Murphy PA. Isoflavone composition of American and Japanese soybean in Iowa: effect of variety, crop year and location. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 1674-7.
14. Heaney RP, Weaver CM and Recker RR. Calcium absorption from spinach. *Am J Clin Nutr* 1998; 47: 707-9.
15. Hallberg L, et al: Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1147-60.
16. Weaver CM, Plawecki KL. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(Suppl): 1238-41.
17. Mazariegos-Ramos E, et al: Alteraciones en el metabolismo del calcio y fosfato secundarias a la ingesta de refrescos fosforados. *Bol Med Hosp Infant Mexico* 1995; 52.
18. Wyshak G. Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and *bone* fractures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 610-3.
19. Heaney R, Rafferty K: Carbonated beverages and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 343-7.
20. Longo E, Lema S, Lopresti A, et al. Guías Alimentarias para la Población Argentina. Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas, 2000.
21. López L, Suárez M. Fundamentos de Nutrición Normal, 1ª ed. Buenos Aires; El Ateneo, 2002.
22. United States Department of Agriculture. National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18. USDA, Washington DC. *J Food Science* 2002; 46: 1349-50.
23. Marianovsky C, Irei A, Fajardo MA. Algas marinas en la alimentación humana. *Dieta* 2002; 98: 25-31.

CONSUMO DE LÁCTEOS EN ARGENTINA: EVOLUCIÓN Y PANORAMA ACTUAL

PATRICIA A. RONAYNE DE FERRER*

Cátedra de Bromatología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Se piensa que la domesticación de animales comenzó alrededor de 6.000 años AC, lo que permitió disponer de leche para consumo humano. Actualmente, según la FAO, la producción mundial de leche cruda es del orden de los 600.000 millones de litros, de los cuales el 84% proviene del ganado vacuno.

En la Argentina, luego de varios años de caída, la producción láctea creció en los últimos 2 años, y el consumo refleja esta tendencia. Alrededor del 17% se destina a leche fluida y un 77% a productos, entre los que predominan los quesos, los yogures y la leche en polvo. El consumo per cápita en 2004 fue de alrededor de 187 litros equivalentes, correspondientes a 40 l/hab de leche fluida y 27 kg/hab de productos lácteos; se estima que en 2005 fue de 195 litros equivalentes por habitante, por lo que el consumo diario de leche fluida y su equivalente en productos lácteos alcanzaría unos 535 ml/día. De acuerdo a estas cifras, las ingestas diarias de calcio y de vitamina D proveniente de lácteos se encuentran por debajo de las ingestas recomendadas.

Palabras clave: leche, productos lácteos, calcio, vitamina D.

INTAKE OF DAIRY PRODUCTS IN ARGENTINA: EVOLUTION AND PRESENT SITUATION

Summary

It is believed that animal domestication began about 6,000 years BC, which resulted in milk availability for human consumption. Nowadays, according to FAO, world milk production reaches 600,000 million liters, 84% of which comes from bovine cattle.

In Argentina, after some years' decay, milk production grew during the past 2 years and so did the intake of dairy products. About 17% of total production is destined to fluid milk and 77% to dairy products, mainly cheese, yogurt and powder milk. Per capita consumption in 2004 was about 187 equivalent liters corresponding to 40 liters/inhabitant of fluid milk and 27 kg/inhabitant of dairy products. Estimations for 2005 are about 195 equivalent liters/inhabitant; consequently, the daily intake

of fluid milk and its equivalent in dairy products would reach 535 mL/day. According to these figures, calcium and vitamin D daily intakes from dairy sources are below the recommended values.

Key words: milk, dairy products, calcium, vitamin D.

Introducción

La leche es el primer alimento de los mamíferos. De todas las sustancias que usamos como alimento, sólo la leche está específicamente destinada a ser utilizada como tal. La composición de la leche de las diferentes especies es distinta y satisface los requerimientos para el crecimiento de la cría de cada especie.

Se piensa que la domesticación de animales comenzó alrededor de 6.000 años AC, lo que permitió, entre otras cosas, disponer de leche para consumo humano. Los productos fermentados, tales como el queso y el yogur, descubiertos por accidente, constituyeron alimentos de alta calidad y disponibilidad durante todo el año, de gran importancia en la dieta neolítica.

Según estimaciones de la FAO,¹ en el 2005 la producción mundial de leche de vaca fue de alrededor de 531.000 millones de litros, lo que representa el 84% de los 630.000 millones de litros que totalizan las leches producidas por todas las especies (incluye también las de búfalas, ovejas, cabras y camellas). En ese año los principales productores de leche de vaca fueron: Estados Unidos (80.000 millones de litros), India (38.500 millones de litros) y la Federación Rusa (30.500 millones de litros).

Dado que la leche es un alimento básico en la dieta de muchos países, la producción de cada país se destina fundamentalmente a satisfacer su demanda interna. Se estima que en 2004 el 86,5% de la producción mundial de leche (incluyendo las de todas las especies) satisfizo al mercado interno y sólo el 13,5% restante se comercializó internacionalmente.²

En los próximos años se prevé un crecimiento de la producción de leche a un ritmo sostenido. Se estima que el grueso de dicho crecimiento provendrá de países en desarrollo.

Actualmente, el consumo total de leche y produc-

* Dirección postal: Junín 956, 2do piso. (1113) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: pferrer@ffyba.uba.ar



tos lácteos alcanza, en el mundo, los 80 litros equivalentes leche/hab/año. En los países desarrollados el consumo aparente promedia los 197,4 litros, mientras en las naciones en desarrollo alcanza los 45,2 litros.

Situación en Argentina

En nuestro país, luego de varios años de caída, la producción láctea creció en los últimos años y el consumo refleja esta tendencia. De acuerdo a las estadísticas oficiales disponibles generadas en el marco del Convenio SAGPYA-CIL-FIEL, en 2004 la producción nacional de leche de vaca alcanzó los 9.169 millones de litros, lo que significó una recuperación del 15% respecto del ciclo anterior y el final de una fase declinante de cuatro años consecutivos tras el récord histórico registrado en 1999 (10.300 millones de litros).² En 2005 se habrían producido cerca de 9.700 millones de litros.³

En base a los datos precedentes, se estima que el consumo per cápita en 2004 fue de alrededor de 187 litros equivalentes correspondientes a 40 l/hab de leche fluida y 27 kg/hab de productos lácteos y que en 2005 sería de 195 litros equivalentes por habitante.³

Como se observa en la Figura 1, la recesión económica interna y la consecuente reducción de los ingresos repercutieron también en el mercado de los lácteos.² La evolución del consumo interno por habitante atravesó en el transcurso de los últimos diez años tres etapas diferentes: entre 1996 y 2000 se mantuvo en niveles elevados y relativamente estables del orden de los 220-230 litros; más tarde, la agudización de la recesión iniciada ya en 1998, produjo una retracción del 23%, hasta rozar los 180 litros en 2003. Finalmente, y en un contexto de precios minoristas en alza, en los últimos años se dio una lenta recuperación, que de todas maneras no logra alcanzar el nivel récord de consumo del año 2000.⁴

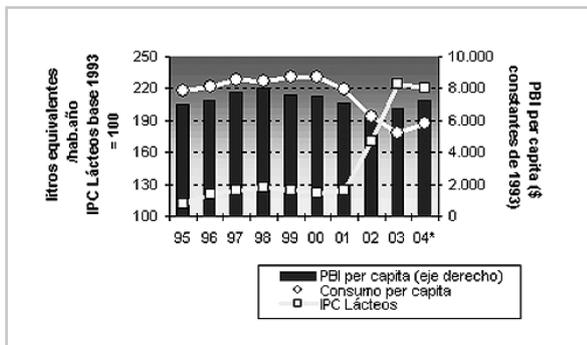


Figura 1: Consumo de lácteos e índice de precios al consumidor (IPC) durante el período 1995-2004.²

¿Cómo se ubican estas cifras de consumo en el contexto mundial? Como dato de referencia puede citarse que en 2001 la Argentina se ubicó en el puesto 20º del ranking mundial de consumo de leche y productos lácteos, según información de la FAO. Por otra parte, es de destacar que la Organización Mundial de la Salud indica una meta mínima a nivel país de 150-170 litros equiv/hab/año. Del total de la producción láctea, alrededor del 17% se destina a leche fluida y un 77% a productos, entre los que predominan los quesos, los yogures y la leche en polvo.⁵ En la Figura 2 puede observarse el consumo per cápita discriminado para la leche fluida y los distintos productos lácteos. En la comparación interanual 2004 vs. 2003 se destacan los incrementos en yogur (+30%) y en menor medida de los quesos y las leches fluidas (+6% en ambos casos).²

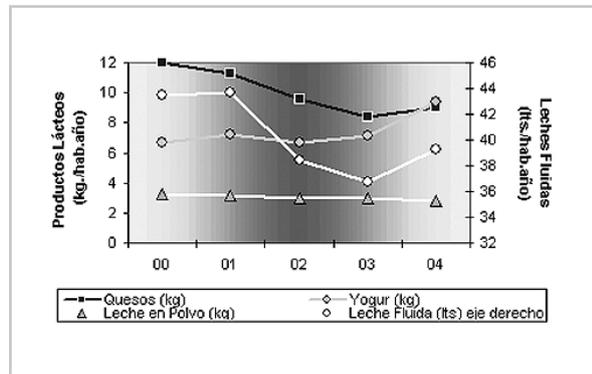


Figura 2: Consumo per cápita de leche fluida y algunos productos lácteos durante el período 2000-2004.²

Consumo de calcio proveniente de lácteos

De acuerdo a las cifras mencionadas, el consumo diario de leche fluida y su equivalente en productos lácteos alcanzaría unos 535 ml/día. La ingesta diaria de calcio por habitante rondaría los 642 mg diarios, cifra inferior a las ingestas recomendadas. La Ingesta Adecuada (IA) de calcio para adultos se encuentra entre 1.000 y 1.200 mg/día.⁶

Estos resultados concuerdan con datos indirectos derivados de la información suministrada por las hojas de Balance de Alimentos de FAO. Según esta fuente, el consumo aparente promedio diario de leche (equivalentes) per cápita para los años 1992-1994 rondaba los 539 g/día, y los 606 g/día en 2000.

Diversos estudios realizados en nuestro país en los últimos 20 años⁷⁻¹⁸ muestran:

- una baja ingesta de calcio, asociada a un escaso consumo de productos lácteos
- una situación agravada por el consumo elevado de

proteínas, de alimentos industrializados conteniendo fosfatos y de alimentos aportadores de fibra

- que se trata de un déficit nutricional común a diferentes grupos etarios no siempre dependiente del nivel socioeconómico

Los resultados de la recientemente realizada Encuesta Nacional de Nutrición y Salud reflejan que esta situación persiste en el momento actual.¹⁹

Los niños y niñas de 6 a 23 meses con ingesta menor a la IA de calcio representaron un 28% a nivel nacional mientras que en el grupo de niños y niñas de 2 a 5 años el valor observado fue de 45,6%. El porcentaje de energía aportado por lácteos en ambos grupos fue 34 y 20%, respectivamente.

En el caso de las mujeres entre 10 y 49 años se estimó que un 94,3% presentaron ingesta menor a la IA de calcio a nivel nacional; sólo el 9% de la energía fue aportada por lácteos. Una situación similar se observó en las embarazadas. En todos los grupos la ingesta de calcio estuvo inversamente relacionada con el nivel socio-económico.

Consumo de vitamina D proveniente de lácteos

Como se mencionó previamente, el consumo diario de leche fluida y su equivalente en productos lácteos rondaría los 535 ml/día.

De acuerdo al Código Alimentario Argentino, las leches fluidas fortificadas con vitamina D deberán contener no más de 400 UI por litro. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la fortificación no es obligatoria por lo cual en el mercado se encuentran tanto productos fortificados como sin fortificar.

Por este motivo, es difícil estimar el consumo de vitamina D proveniente de lácteos. Para tener una idea al menos aproximada, nos situaremos en dos situaciones hipotéticas:

a) suponer que tanto la leche fluida como todos sus derivados se encuentran fortificados

b) suponer que sólo la leche fluida se encuentra fortificada (consumo diario 91 ml/día)

En el primer caso la ingesta diaria de vitamina D por habitante sería de 214 UI (5,35 µg) y en el segundo, de 36 UI (0,9 µg). Considerando que la IDR de vitamina D para adultos es de 200 UI (5 µg), el aporte de los lácteos resultaría insuficiente.

En el marco de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud se midió la concentración de vitamina D (25OH-vitamina D) en niños y niñas de 6 a 23 meses en la región patagónica.¹⁹ La prevalencia de déficit de vitamina D fue de 2,8%. La proporción de niños con valores definidos como insuficiencia fue de 20,8%, en tanto que 40,2% presentó valores definidos como insuficiencia leve. No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de deficiencia de vitamina D según los grupos definidos en términos de las condiciones socioeconómi-

cas de los hogares (necesidades básicas insatisfechas, línea de pobreza y línea de indigencia).

Conclusiones

La ingesta diaria de calcio y de vitamina D proveniente de lácteos se encuentra por debajo de las ingestas recomendadas. Es probable que el aporte proveniente de otras fuentes también resulte insuficiente.

(Recibido: marzo de 2007. Aceptado: abril de 2007)

Referencias

1. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Disponible en: <http://www.fao.org/AG/AGAINFO/resources/es/f-15.html>
2. Schaller A. Productos lácteos. Análisis de la cadena alimentaria. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gov.ar/0-3/revistas/r_32/cadenas/Lacteos_Ptos_Lacteos.htm
3. Linari JJ. El contexto para una nueva etapa de crecimiento de la lechería argentina. *La Alimentación Latinoamericana* 2006; (261): 20-3.
4. Schaller A. Un lugar en el mundo. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gov.ar/0-3/revistas/r_35_especial/cadenas/Lacteos_lugar_mundo.htm
5. Diagrama de productos lácteos. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gov.ar/lacteos/docs/01_Productos/lacteos/Lacteos_01.htm
6. Dietary References Intakes (DRI) for Calcium, Phosphorus, Magnesium, vitamin D and Fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington, DC, 1997.
7. Calvo EB, Islam J, Gnazzo N, y col. Encuesta nutricional en niños menores de 2 años en la provincia de Misiones. II Indicadores dietéticos y hematológicos. *Arch Arg Pediatr* 1987; 85: 260-9.



8. Boyer P, de Portela ML, Río ME, Sanahuja JC. Evaluación del estado nutricional de una población estudiantil. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 51-6.
9. Zeni S, Portela MLPM. Estado nutricional con respecto al calcio en la Argentina. *Arch Latinoamer Nutr* 1988; 38: 209-18.
10. Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1399-405.
11. Rovirosa A, Dupraz H, de Portela ML, Río ME. Ingesta de nutrientes en una población estudiantil masculina de la Universidad de Buenos Aires. *Revista Farmacéutica* 1993; 133: 53-61.
12. Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil. CESNI: Proyecto Tierra del Fuego. Diagnóstico basal de salud y nutrición, 1995.
13. Spindler A, Lucero E, Berman A, Vega E, Mautalen C. Bone mineral density in a native population of Argentina with low calcium intake. *J Rheumatol* 1995; 22: 2148-51.
14. Delfino SB, Ronayne de Ferrer PA, Sambucetti ME, López NE, Ceriani Cernadas JM. A dietary survey in lactating women. *FASEB J* 1996; 10: A482.
15. Di Sanzo M, Garvano C, Harrison I. Adecuación del consumo de calcio y hábitos de actividad física en niños y adolescentes entre 7 y 18 años. *Diaeta* 1997; 16: 11-8.
16. Pacín A, Martínez E, Pita Martín de Portela ML, Neira MS. Consumo de alimentos e ingesta de algunos nutrientes en la población de la Universidad Nacional de Luján, Argentina. *Arch Latinoamer Nutr* 1999; 49: 31-9.
17. Sánchez HD, Osella CA, de la Torre MAG, González RJ, Sbodio OA. Estudio nutricional relativo a energía, proteínas y calcio en niños que concurren a comedor escolar. *Arch Latinoamer Nutr* 1999; 49: 218-22.
18. O'Donnell AM, Britos S, Pueyrredón P et al. Comer en una edad difícil: 1 a 4 años. Buenos Aires: Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil (CESNI), 2006.
19. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Buenos Aires; Ministerio de Salud, 2006.

ALIMENTOS FUNCIONALES Y METABOLISMO ÓSEO

SUSANA N. ZENI*

Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Introducción

En Japón en 1980 se introdujo el concepto de “**nutrición óptima y alimentos funcionales**” definiendo a la primera como aquélla que aseguraría un mínimo riesgo de enfermedad a lo largo de la vida.¹ Asimismo, el término de alimentos funcionales no involucra a una entidad única sino que corresponde a un grupo de alimentos, modificados en algunos nutrientes, que mejoran la salud por su acción benéfica sobre una gran variedad de funciones fisiológicas. Se trataría de un nueva categoría de alimentos, que no poseen efectos terapéuticos ya que su acción se traduce en reducir los riesgos de enfermedad más que en prevenirlos.²

Alguno de los alimentos que se consideran funcionales son los prebióticos, la fibra soluble, los ácidos grasos poli-insaturados ω -3, el ácido linoleico conjugado, los antioxidantes provenientes de plantas y las vitaminas y minerales. Para que un nutriente sea considerado alimento funcional deberá cumplir con ciertos requisitos entre los que se encuentran³:

- conocimiento de los mecanismos por los cuales sus componentes modulan las funciones orgánicas en forma relevante para reducir el riesgo de enfermedad;
- datos epidemiológicos que demuestren estadísticamente la relación entre la ingesta de dicho alimento funcional y su acción benéfica;
- estudios que demuestren que la ingesta adecuada de dichos alimentos funcionales (en términos de dosis, frecuencia, duración, etc.) mejoraría las funciones orgánicas para las cuales fueron suministrados.

Definición de los distintos alimentos funcionales

Se define como “**prebiótico**” a “todo ingrediente alimenticio no digerible que afecta benéficamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de una bacteria o un número limitado de ellas en el colon; como “**probióticos**” a “los microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren efectos fisiológicos beneficiosos para el huésped” y como “**simbiótico**” a la combinación entre ambos de tal manera

que los prebióticos suministrarán sustratos específicos a los probióticos, favoreciendo la sobrevivencia de estos microorganismos sobre otras bacterias.^{4,6}

De acuerdo a una serie de estudios se ha observado que la ingestión de alimentos funcionales presenta una serie de beneficios para la salud del huésped, entre los que podemos citar:

1. Presentan un bajo valor calórico, por lo cual su ingesta no produce un elevado aporte energético
2. Disminuyen la proliferación de agentes patógenos
3. Aumentan la respuesta inmune
4. Disminuyen el riesgo de cáncer de colon
5. Aumentan el tránsito intestinal
6. Aumentan la absorción de minerales, entre los que se encuentra el calcio.

Prebióticos y probióticos en el metabolismo del calcio

De acuerdo a evidencias actuales, los oligosacáridos no digeribles (OSND) constituyen alimentos funcionales con efectos prebióticos. Entre los OSND que actúan en el metabolismo del calcio se encuentra los fructanos tipo inulina (In). Este compuesto soluble está formado por una cadena lineal de monómeros de D-fructosa unidos en forma β (2 \rightarrow 1) (figura 1) sobre la cual no pueden actuar las α -glucosidasas que se encuentran en el intestino delgado, por lo cual pasan sin digerirse al intestino grueso.

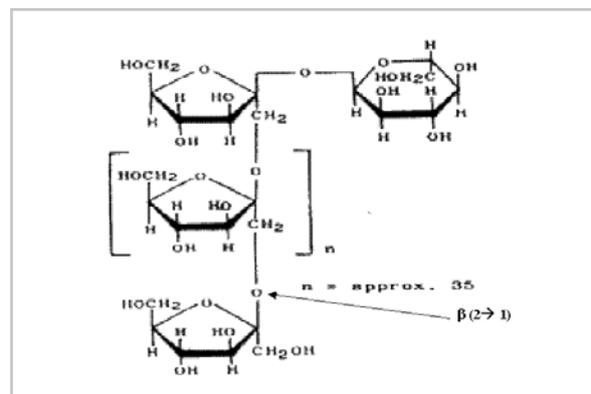


Figura 1: Estructura química de los fructanos tipo inulina.

* Dirección postal: Ramón B. Castro 3031, (1636) Olivos, BA. Correo electrónico: snzeni@hotmail.com



La In en forma natural se la encuentra en una serie de alimentos como ajo, cebolla, puerro, banana y trigo. La In puede obtenerse industrialmente a partir de los tubérculos de la achicoria. Así se presenta como una cadena que varía entre 2 y 64 unidades de fructoligosacáridos (FOS). La In puede ser parcialmente hidrolizada en forma enzimática por acción de la inulasa dando lugar a oligofruktosa (OF), la cual difiere de la In en el grado de polimerización (de 3-5 hasta 25 monómeros), y además carece del residuo de glucosa terminal.⁷ La OF también puede obtenerse a partir de la sacarosa por medio una enzima, la β -fructosidasa, que se obtiene a partir del hongo *Aspergillus niger*. La mezcla de In y OF en partes iguales da un producto denominado comercialmente Synergy con el cual se ha realizado la mayoría de los estudios sobre el metabolismo del calcio (figura 2).

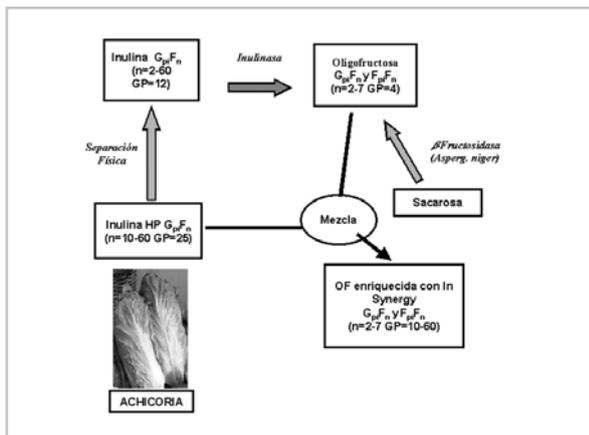


Figura 2: Obtención industrial de oligofruktosa y Synergy.

El intestino grueso humano contiene una gran variedad de bacterias, las cuales pueden ser benéficas (p. ej., *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*) o perjudiciales (p. ej., *Clostridium*, *Shigella* y *Veillonella*) para la salud del huésped. Los componentes de los alimentos funcionales modulan la composición de dicha microflora estimulando –en el intestino grueso y en forma selectiva– el crecimiento y actividad de ciertas bacterias ácido-lácticas como las bifidobacterias y lactobacilos, sobre otras especies con potencialidad patológica como *Escherichia coli* y *Clostridium perfringens*.⁴

Acción de los alimentos funcionales sobre el metabolismo del calcio

El Ca en el intestino delgado se absorbe a través del intestino de dos maneras diferentes: transcelular y paracelular (figura 3).

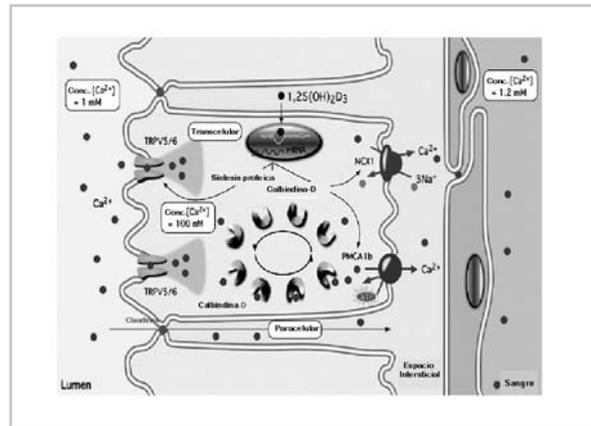


Figura 3: Mecanismos de absorción del calcio desde el lumen al espacio intersticial.

La ruta **transcelular** comprende las siguientes etapas: 1) la entrada de calcio a través del ribete en cepillo, mediante canales específicos (TRPV5/6), 2) la unión y transporte de Ca a través del citosol por una proteína específica (calbindina-D), y 3) la salida basolateral hacia sangre mediante un sistema ATPasa-dependiente (PMCA1b). De las diferentes etapas, la entrada de Ca a la célula es pasiva ya que mientras la concentración de Ca en el lumen se encuentra en el orden de los mM, el Ca citoplasmático de la célula absorbente se encuentra en el orden de los 100 nM.

La ruta paracelular comprende el pasaje de Ca a través de uniones celulares estrechas, denominadas en inglés *tight junctions* (TJ) entre células absorbentes vecinas. Estas TJ tienen como finalidad definir la polaridad de las membranas apical y basal limitando el intercambio de lípidos entre ellas y regulando el pasaje de agua, solutos e inmunocitos. El principal componente de estas uniones es una superfamilia de proteínas integrales denominadas “claudinas” que forman estructuras similares a canales por el cual puede pasar el Ca⁺⁺.⁷ (Figura 3) Si bien la mayor fracción de Ca es absorbida en el intestino delgado, estudios recientes han demostrado que una parte del Ca de la dieta puede ser absorbido en el intestino grueso, y es allí donde los prebióticos y probióticos ejercen su acción.

Mecanismo de acción de prebióticos y probióticos en el colon

Como mencionamos previamente, debido a la configuración en el C2, los OSND no pueden ser hidrolizados por enzimas digestivas (-glucosidasas) en el intestino delgado humano. Por ello se los clasifica como oligosacáridos “no digeribles”.⁸ Estos carbohidratos simples son solubles en agua

y pueden ser fermentados rápidamente en forma anaeróbica por las bacterias colónicas dando lugar a gases y ácidos orgánicos como productos finales de la fermentación.⁹ Tal como lo demuestran diversos estudios, debido justamente a su fermentación anaeróbica en intestino grueso, no se los encuentra en heces.¹⁰ (Figura 4)

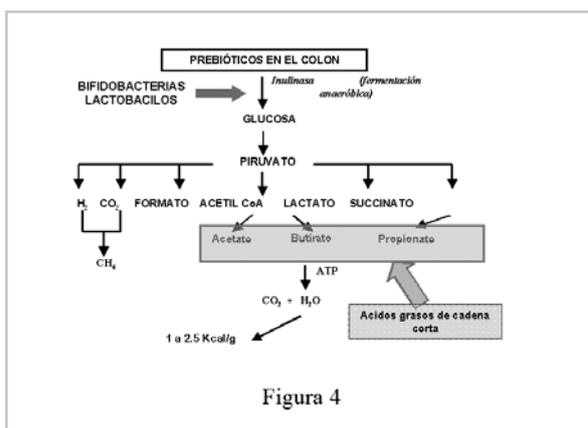


Figura 4

Figura 4:

Productos de la fermentación de prebióticos en el colon.

El mecanismo de acción por medio del cual los prebióticos favorecen el transporte pasivo de Ca aumentando la biodisponibilidad del mismo a nivel del colon se encuentra relacionado a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), tales como lactato, acetato, propionato y butirato.¹¹

Sección Acción sobre el transporte pasivo de calcio

Distintos estudios experimentales han demostrado que la producción de ácido láctico y AGCC, (principalmente propionato y acetato y, en menor medida pero a una tasa muy elevada, butirato) disminuyen el pH del lumen incrementando la solubilidad de minerales como Ca, Fe y Zn, y por el otro incrementan el flujo sanguíneo.

La disminución del pH colónico no sólo aumenta la solubilidad del Ca, sino que induce un cambio en la flora intestinal estimulando selectivamente el crecimiento de prebióticos principalmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*,⁴ los cuales, como producto final de su metabolismo, dan lugar a la producción de ácido butírico. El butirato juega un rol esencial en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal, ya que es el sustrato energético utilizado para el metabolismo, proliferación y diferenciación celular.¹² En forma experimental se ha observado que la suplementación con In y OF aumenta la altura de las criptas y ribetes mucosales, así como la densidad y proliferación celular,¹³

con lo cual se produce un aumento en la superficie absorbente del intestino. Este hecho, en forma conjunta con la mayor solubilidad del Ca, favorece el transporte pasivo del ión.

Sección Acción sobre el transporte activo de calcio

El incremento del transporte activo de Ca se debería a la acción de los prebióticos sobre diversos mecanismos como el acoplamiento directo entre el transporte de Ca y la entrada de AGCC al colon, o la activación de la expresión génica de diversas proteínas involucradas en la absorción de Ca en la mucosa.¹⁴

En el primer caso se postula que la absorción de AGCC en el intestino delgado estaría asociada al sistema de secreción de H⁺ de la membrana apical. En colédoco y colon proximal, el mecanismo de intercambio de H⁺ predominante sería el intercambiador Na⁺/H⁺, mientras que en el colon distal la bomba K⁺/H⁺-ATPasa. Por ello, un bajo pH luminal en la vecindad de la membrana apical permite un incremento en la protonación de los aniones de los AGCC, transformándolos en ácidos orgánicos, lo que les permitiría atravesar fácilmente la membrana plasmática por difusión no iónica. En forma concordante se ha observado un incremento muy importante en los niveles del transcripto primario de la enzima anhidrasa carbónica, presente en las células del colon proximal de animales alimentados con In-OF. Esta enzima aportaría el bicarbonato intracelular necesario para el intercambio por los aniones de AGCC, mientras que el H⁺ remanente podría pasar al lumen por acción de los intercambiadores Ca⁺⁺/2H⁺ o Na⁺/H⁺. Estudios experimentales evidencian la presencia de un intercambiador Ca⁺⁺/H⁺ acoplado a la entrada de AGCC en el rumen de ovinos. Por lo cual los AGCC estimularían el flujo de Ca⁺⁺ mediante la activación de dicho intercambiador.^{14, 15}

Si bien en estudios experimentales utilizando animales alimentados con In-OF no se observaron alteraciones en los niveles del transcripto de la proteína TRPV5/6, considerada la etapa limitante en la absorción activa de Ca, otros estudios *in vivo* e *in vitro* demostraron un aumento en el transcripto de calbindina.¹⁶

Acción sobre el transporte paracelular de calcio

La In y OF favorecen el movimiento paracelular incrementando los niveles del transcripto de las claudinas involucradas en las TJ de las células absorbentes del intestino grueso.¹⁴

Efectos clínicos de los alimentos funcionales sobre el metabolismo óseo

La mayoría de los estudios que muestran efectos



benéficos sobre la adquisición de masa ósea durante el crecimiento y sobre la prevención de osteoporosis han sido hallados con el producto Synergy. Respecto de los estudios en la etapa de adquisición de la masa ósea, Griffin y col.^{17, 18} encontraron un aumento en la absorción de Ca sin variación en la excreción urinaria luego de suministrar el producto durante 3 semanas; y que se favorecían aquellas niñas que presentaban la absorción de Ca menor cuando se les suministraba placebo. Por otra parte, Abrams y col.¹⁹ también observaron que se favorecía la absorción de Ca y se producía un aumento en el contenido mineral y la densidad mineral ósea al año de tratamiento, sugiriendo además que el polimorfismo del gen Fok 1 del VDR determinaría la magnitud de la respuesta. En una recopilación de datos,²⁰ Coxam determina que el consumo de Synergy aumenta el pico de masa ósea y previene la osteoporosis.

En cuanto a la prevención de osteoporosis, Tahiri y col.²¹ sugieren que el consumo de OF aumentaría la absorción de Ca en mujeres en la etapa de postmenopausia tardía (mayor de 10 años). Por otra parte, Holloway y col.²² demostraron que se producía un aumento en la absorción fraccional de Ca en mujeres postmenopáusicas luego del consumo de OF durante 6 semanas. El mismo autor aclara –como datos no publicados– que el efecto sería mayor en mujeres postmenopáusicas con menor densidad mineral ósea inicial.

Conclusiones

El Ca es uno de los nutrientes más importantes tanto para alcanzar el pico de masa ósea como para prevenir la osteoporosis. Asimismo es conocido que en general no se cubre con la ingesta adecuada de Ca, por ello el consumo de alimentos funcionales favorecería la absorción colónica de Ca, optimizando la biodisponibilidad del mismo en los alimentos. Son indispensables estudios futuros para determinar si los beneficios de estos alimentos persisten por largos períodos de tiempo. Si fuera así, se traducirían en beneficios para la salud ósea.

(Recibido: marzo de 2007. Aceptado: abril de 2007)

Referencias

1. Milner J. Functional foods and nutraceuticals: the US perspective (17th Ross Conference on Medical Issues). *Am J Clin Nutr* 2000; 129 (Suppl. 7): S1394-502.
2. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Brit J Nutr* 1999; 81 (Suppl. 1): S1-28.
3. Roberfroid MB. Functional foods: concepts and application to inulin and oligofructose. *Brit J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S139-43.
4. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
5. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotic inulin and oligofructose. *J Nutr* 2000; 129(Suppl. 7): S1438-41.
6. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-82.
7. Peng JB, Brown EM, Hediger MA. Apical entry channels in calcium-transporting epithelia. *News Physiol Sci* 2003; 18: 158-63.
8. Roberfroid MB, Slavin J. Nondigestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Science Nutr* 2000; 40: 461-80.
9. Cherbut C. Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept. *Brit J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S159-62.
10. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Brit J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S145-51.
11. Alles MS, Hauvast JGA, Nagengast FM, Hartemink R, Van Laere KMJ, Jansen JBM. Fate of fructo-oligosaccharides in the human intestine. *Brit J Nutr* 1996; 76: 211-21.
12. Blottière HM, Champ M, Hoebler C, Michel C, Cherbut C. Les acides gras à chaîne courte: de la production aux effets physiologiques gastro-intestinaux. *Sciences des Aliments* 1999; 19: 269-90.

13. Howard MD, Gordon TD, Pace LW, Garleb KA, Kerley MS. Effects of supplementation with fructo-oligosaccharides on colonic microbiota populations and epithelial cell proliferation in neonatal pigs. *J Pediatr Nutr* 1995; 21: 297-303.
14. Wadhwa DR, Care AD. The absorption of calcium ions from the ovine reticulo-rumen. *J Comp Physiol B* 2000; 170: 581-8.
15. Raschka L, Daniel H. Diet composition and age determine the effects of inulin-type fructans on intestinal calcium absorption in rat. *Eur J Nutr* 2005; 44: 360-4.
16. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Effect of oligo-fructose or dietary calcium on repeated calcium and phosphorus balances, bone mineralization and trabecular structure in ovariectomized rats. *Br J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S179-86.
17. Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr* 2002; 87(Suppl 2): S187-91.
18. Griffin IJ, Hicks PPD, Heaney RP, Abrams SA. Enriched chicory inulin increases calcium absorption mainly in girls with lower calcium absorption. *Nutr Rev* 2003; 133: 1224-6.
19. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 471-6.
20. Coxan V. Inulin-type fructans and bone health: state of the art and perspectives in the management of osteoporosis [Review]. *Br J Nutr* 2005; 93(Suppl 1): S111-23.
21. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J, et al. Effect of short-chain fructooligosaccharides on intestinal calcium absorption and calcium status in postmenopausal women: a stable-isotope study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 449-57.
22. Holloway L, Kent K, Moyaihan S, Abrams SA, Hsu AR, Friedlander A. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2007; 97: 365-72.



GENES CANDIDATOS ASOCIADOS A LA OSTEOPOROSIS

GABRIELA PICOTTO, ADRIANA PÉREZ, GABRIELA DÍAZ DE BARBOZA Y NORI TOLOSA DE TALAMONI*

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. F. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen

La osteoporosis es una patología de origen multifactorial y multigénico. Diferentes abordajes se han realizado con el propósito de conocer las variantes alélicas de genes responsables asociados a la densidad mineral ósea baja u otros fenotipos implicados en la patogénesis de la enfermedad. Los estudios de genes candidatos son los más frecuentes, debido a su facilidad y sensibilidad de detección de pequeños efectos. El análisis de polimorfismos del gen del receptor de vitamina D, mediante el uso de diferentes restrictasas o medición del tamaño de microsatélites, ha demostrado que estarían asociados a la baja densidad mineral ósea o al riesgo de fracturas. Sin embargo, las conclusiones han sido contradictorias. Si bien los meta-análisis indican que habría una asociación modesta, los resultados no son aplicables a todas las poblaciones. Se han obtenido datos similares con los polimorfismos de los genes del receptor de estrógenos, los del colágeno tipo 1 y el del factor de crecimiento I similar a la insulina. Quizás el estudio de interacción génica, la interacción gen-medio ambiente, el incremento del tamaño de las muestras como así también estudios de meta-análisis más controlados, puedan dar una respuesta más satisfactoria. Muchos esfuerzos se están llevando a cabo en esa dirección por las enormes implicancias que tendría desde el punto de vista preventivo la detección de posibles genes candidatos asociados al desarrollo de la osteoporosis, como desde el punto de vista farmacológico por la posibilidad de detección de los individuos respondedores a los tratamientos anti-osteoporótico de acuerdo al genotipo.

Palabras clave: IVDR, ER, COLIA1, COLIA2, IGF-I, polimorfismo.

CANDIDATE GENES ASSOCIATED TO OSTEOPOROSIS

Summary

Osteoporosis is a multifactorial and multigenic disease. Different approaches have been done in order to know the allelic variants of responsible genes associated to bone mineral density or other phenotypes implicated in the pathogenesis of this

disease. Studies on candidate genes are quite frequent due to their easy feasibility and sensitivity to detect minor effects. Polymorphic studies on vitamin D receptor gene, accomplished by using restrictases or by measuring the size of microsatellites, have shown that those genotypes are associated to low bone mineral density or risk of fractures. However, the results are controversial and though meta-analysis indicate that there is a minor association between the genotypes and bone mineral density, this does not apply to all populations. Similar data have been obtained with regards to the polymorphisms of estrogen receptor, COLIA1, COLIA2, and IGF-I genes. Maybe studies of interaction gene by gene, gene-environment, increment in the size of the sample and more controlled meta-analysis can give a more satisfactory response. Many efforts are going in this direction because these studies have important implications to prevent the development of osteoporosis and to detect patients responsive to anti-osteoporosis treatment according to their genotypes.

Key words: VDR, ER, COLIA1, COLIA2, IGF-I, polymorphisms.

Introducción

La osteoporosis es uno de los problemas médicos más frecuentes de la población envejecida. Su prevalencia está incrementando en todo el mundo debido a que se han aumentado las expectativas de vida.¹ La fractura osteoporótica es, sin dudas, el aspecto clínico más relevante de la enfermedad pues constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, en especial en los individuos de la tercera edad. La fuerza ósea y el riesgo de fractura están determinados, en gran medida, por la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, no es el único determinante ya que el tamaño y la calidad del hueso también son importantes. Además, la debilidad muscular, el deterioro cognitivo y de la visión contribuyen al riesgo de fractura osteoporótica.²

Estudios epidemiológicos realizados en familias o en mellizos mono y dicigóticos han mostrado que los factores genéticos juegan un rol importante en

* Dirección postal: Pabellón Argentina, 2º Piso, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.
Correo electrónico: ntolosa@biomed.uncor.edu

la regulación de la DMO y de otros fenotipos relevantes en la patogénesis de las fracturas por fragilidad.³ También hay factores ambientales que tienden a cambiar durante los diferentes períodos de la vida y que generan distintos “niveles de expresión” de la susceptibilidad genética. El envejecimiento, caracterizado por una declinación funcional general, suele estar asociado a menor actividad física, cambios en la dieta, menos horas de exposición solar, etc. Estos cambios ambientales pueden traer aparejadas susceptibilidades genéticas particulares que no se detectan inmediatamente sino que se revelan más tarde en la vida.⁴

En base a las consideraciones precedentes, se considera que la osteoporosis tiene un rasgo genético “complejo”. Esto significa que es multifactorial y multigénica. Los factores de riesgo genético, ciertos alelos o variantes génicas, serán transmitidos de una generación a la siguiente pero la expresión fenotípica de estos factores dependerá de la interacción con otras variantes génicas y con factores ambientales.⁴

Los estudios genéticos relacionados con la osteoporosis han tenido diferentes abordajes en los últimos años. Los estudios de los genes candidatos asociados a la enfermedad han sido efectuados en muchos laboratorios del mundo. Las ventajas de estos análisis son la facilidad de su realización y la detección de pequeños efectos pero las desventajas son la posible detección de falsos positivos o negativos o la detección de un gen que no es necesariamente el responsable causal del efecto observado sino que está próximo a dicho gen, lo cual se llama desequilibrio de ligamiento.⁵

En la Tabla 1 se presenta una lista de algunos potenciales genes candidatos asociados a la osteoporosis. Dado que la vitamina D y las hormonas sexuales son importantes reguladores de la función de las células óseas y que su acción está mediada por receptores que actúan como reguladores transcripcionales, los genes que codifican para tales receptores han sido considerados importantes candidatos para la determinación del riesgo de osteoporosis.⁶ Los genes COL1A1 y COL1A2 que codifican para colágeno, principal proteína estructural del hueso, presentan polimorfismos que están asociados a algunos fenotipos de la masa ósea.⁷ El factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I) es un polipéptido importante en la proliferación y diferenciación de las células óseas y en la síntesis de colágeno, de ahí que los polimorfismos del gen de IGF-I también han sido estudiados por su posible asociación con rasgos fenotípicos de la osteoporosis.⁸

Polimorfismos del gen del receptor de vitamina D

El gen del receptor de vitamina D, conocido con la

sigla inglesa VDR (*vitamin D receptor*), está localizado en el cromosoma 12 y ha sido el primer gen con el que se han iniciado los estudios de genética molecular de la osteoporosis. En el último intrón presenta dos polimorfismos que son reconocidos con las enzimas de restricción Bsm-I y Apa-I, en el último exón tiene el sitio polimórfico Taq I y en el extremo 3' no traducible un microsatélite. Morrison et al.⁹ observaron que los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción del sitio polimórfico Bsm I del gen de VDR estaba relacionado con la DMO y, aunque posteriormente los autores corrigieron los primeros datos,¹⁰ a partir de esa época se realizaron análisis similares en distintos laboratorios del mundo de muestras procedentes de mujeres premenopáusicas, postmenopáusicas y más recientemente de hombres, niños y adolescentes. Casi la mitad de los trabajos hallaron asociaciones entre los genotipos de VDR y la DMO mientras que la otra mitad demostró resultados negativos. Cooper et al.¹¹ mediante estudios de meta-análisis concluyeron que el genotipo Bsm I del VDR influye muy poco sobre la DMO de sujetos ancianos. Gong et al.¹² al analizar 75 artículos, también llegaron a conclusiones similares en relación a mujeres premenopáusicas pero señalaron que la heterogeneidad genética y los factores no genéticos podrían enmascarar algunas asociaciones. Thakkinstian et al.¹³ también a través de meta-análisis hallaron una modesta asociación entre el polimorfismo Bsm I y la DMO de columna y cuello lumbar (estudios publicados entre 1994 y 2001). Dichos autores concluyeron que los individuos con el genotipo BB tienen menor DMO que los que portan genotipos bb o Bb, con lo cual tienen mayor pérdida ósea con el paso del tiempo. Dado que la fragilidad ósea no depende sólo de la DMO sino también de la morfología, la arquitectura, el remodelado y la calidad del hueso, se comenzaron a realizar estudios de asociación entre el polimorfismo del VDR y el riesgo de fractura. Nuevamente, los resultados fueron conflictivos. Garnero et al.¹⁴ mostraron que el polimorfismo Bsm I se asocia con el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas, independientemente de la DMO, velocidad de pérdida de DMO, *turnover* óseo y hormonas endógenas. Recientemente, el estudio GENOMOS que involucró 9 grupos europeos de investigación y más de 25.000 pacientes concluyó que los polimorfismos Bsm I, Apa I, Taq I y Fok I no están asociados con la DMO ni con las fracturas pero, en cambio, el polimorfismo Cdx2 puede estar asociado con el riesgo de fracturas vertebrales.¹⁵ Cdx2 es un factor de transcripción que se une a un sitio promotor del gen de VDR. El sitio de unión del gen de VDR a dicho factor de transcripción presenta variaciones polimórficas que consisten en un



cambio de G por A y se ha demostrado que el alelo A es más activo para unirse a Cdx2 y tiene más actividad transcripcional.¹⁶ El alelo A incrementaría la expresión de VDR en el intestino y con ello la transcripción de proteínas que transportan calcio (calbindina D9k, TRPV5 y TRPV6), que llevaría a la adquisición de una mejor DMO¹⁷. Otro polimorfismo funcional del VDR está en el exón 2, el cual es reconocido con la restrictasa Fok I. Consiste en la variación T/C en el primer codón de iniciación que genera un VDR con 3 aminoácidos menos. Los individuos que tienen el codón ACG en lugar de ATG inician la transcripción en el segundo ATG y presentan mayor actividad transcripcional y más alta DMO.¹⁸ En nuestro laboratorio se observó falta de asociación entre los polimorfismos Bsm I y Fok I de VDR con la DMO de columna lumbar y de cuello femoral en mujeres pre y perimenopáusicas sanas de la ciudad de Córdoba y zonas adyacentes.¹⁹ En cambio, en mujeres postmenopáusicas sanas como osteoporóticas de la misma región geográfica, el genotipo bb está asociado a más baja DMO aunque no hay diferencias en la distribución de los genotipos entre sanas y osteoporóticas.²⁰

Polimorfismos de los genes de los receptores estrogénicos

El receptor de estrógenos tipo alfa (ER), que está codificado por el gen ESR1 en el cromosoma 6, es un candidato importante para la regulación de la masa ósea debido a los efectos benéficos de los estrógenos sobre el desarrollo y el mantenimiento del esqueleto. Muchos investigadores han buscado evidencia de asociación entre los alelos de este gen y la DMO mediante el estudio de dos polimorfismos dentro del intrón I, reconocidos por las enzimas de restricción Xba I y Pvu II, y el de un sitio de repetición variable TA que se encuentra dentro del promotor del gen.²¹ Es interesante el hecho que los polimorfismos del intrón I están localizados en una región que está conservada (70-80%) en los genomas de rata, ratón y humanos y que, además, presentan fuerte desequilibrio de ligamiento.²² Estos estudios de asociación, al igual que los estudios de VDR, no han dado resultados consistentes, lo cual estaría relacionado con el tamaño de las muestras o a las características disímiles de los individuos evaluados en un mismo estudio.²³ Los mecanismos moleculares responsables de estos efectos tampoco han sido esclarecidos todavía. Existen resultados que sugieren que los portadores de alelos X o P serían más susceptibles a las consecuencias de una deficiencia de estrógenos.²⁴ El proyecto GENOMOS mostró que los homocigotas XX tenían menor riesgo de fracturas pero no demostró asociación del genotipo con la DMO.²⁵ Sin

embargo, otro meta-análisis recientemente publicado²⁶ sugiere que en las mujeres chinas, el polimorfismo Pvu II estaría asociado muy débilmente a la DMO mientras que el de Xba I no tendría ninguna relación. En nuestro laboratorio se ha hallado alta concordancia entre los sitios polimórficos Xba I y Pvu II tanto en muestras de mujeres premenopáusicas como de postmenopáusicas, sanas u osteoporóticas, pero no se ha demostrado asociación de estos polimorfismos con la DMO. Los análisis de interacción entre los genes de VDR y ER, utilizando como covariables la edad, la altura y el índice de masa corporal, no mostraron influencia de la combinación de tales genotipos sobre la DMO.^{19, 20}

En los últimos años se ha comenzado a realizar estudios de asociación entre la DMO y el polimorfismo del gen del receptor beta (ER), llamado ESR2, el cual está localizado en el cromosoma 14 y del que se han detectado cinco variantes, dos mutaciones y tres polimorfismos²². Se ha sugerido que el gen de ER estaría vinculado con la pérdida de masa ósea en el antebrazo²⁷.

Polimorfismos de los genes de colágeno tipo 1

Los genes COLIA1 y COLIA2 se encuentran localizados en los cromosomas 17 y 7, respectivamente, y codifican la síntesis de las cadenas 1 y 2 del colágeno tipo 1. Mutaciones en dichos genes causan alteraciones del tejido conectivo como en el síndrome de Ehlers-Danlos y en la osteogénesis imperfecta, estando esta última asociada con masa ósea muy baja e incremento en el riesgo de fractura.²⁸ En los últimos años, varios trabajos han mostrado una fuerte asociación entre el polimorfismo de dichos genes y la patogénesis de la osteoporosis. El polimorfismo del sitio de unión del factor de transcripción Sp1, que consiste de un cambio G/T en el primer intrón del gen del COLIA1, afecta la unión de dicho factor de transcripción al gen y se ha demostrado que está asociado a la DMO y a la susceptibilidad a las fracturas osteoporóticas. En ese estudio realizado con muestras procedentes de mujeres británicas, se demostró que el alelo T prevaleció entre las pacientes osteoporóticas con respecto a las controles sanas.²⁹ Estudios realizados en mujeres caucásicas ancianas demostraron que otro sitio polimórfico del COLIA1, el PCOL2 ubicado en el sitio promotor del gen, en interacción con el sitio Sp1 influía significativamente sobre la DMO.³⁰ Estudios subsiguientes realizados en distintas poblaciones del mundo mostraron que los genotipos GT y TT del COLIA1 (también denominados Ss y ss, respectivamente) están asociados a DMO más baja, altos niveles de turnover óseo e incremento en el riesgo de fractura. Otros estudios llevados a cabo en mujeres pre y postmenopáusicas ameri-

canas y europeas, por el contrario, no encontraron asociación entre estos polimorfismos y la DMO.³¹ Recientemente, el estudio GENOMOS confirmó la asociación del alelo T del sitio polimórfico Sp1 con una modesta reducción de la DMO y un riesgo significativo de fractura osteoporótica, independientemente de la DMO.³² En relación al COLIA2, poco se conoce sobre su efecto sobre la DMO. Algunos trabajos han encontrado asociación de los sitios polimórficos MspI, (GT)_n y PvuII del gen COLIA2 con la DMO en grupos familiares de China³³ y con fracturas no osteoporóticas en niñas prepúberes de Finlandia.³⁴

Polimorfismo del gen del factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I)

El gen de IGF-I está localizado en el cromosoma 12. Existen diferentes sitios polimórficos en este gen, pero el más estudiado en relación a la osteoporosis es un microsatélite compuesto por repeticiones variables de CA que se encuentra 1kb corriente arriba del comienzo del sitio de transcripción del gen. En las diferentes poblaciones estudiadas se han obtenido alelos desde 188 pb hasta 200 pb. En las mujeres caucásicas, el alelo predominante es el de 192 pb y es considerado el alelo wild type, mientras que en las afro-americanas es el de 190 pb.^{8, 35, 36}

Los estudios de asociación de este polimorfismo con la DMO son controvertidos. Takacs et al.³⁵, en un estudio realizado en hermanas premenopáusicas, caucásicas y afro-americanas, no encontraron relación entre DMO de fémur o de columna vertebral con este polimorfismo. En poblaciones de mujeres chinas tampoco se ha hallado asociación entre el polimorfismo del gen del IGF-I y la DMO de diferentes sitios del esqueleto.³⁷ Sin embargo, Rosen et al.⁸, demostraron que el genotipo homocigota 192-192 pb fue prevalente en una población de hombres caucásicos con osteoporosis idiopática, además reportaron que en hombres sanos este genotipo se asoció con menores niveles séricos de IGF-I y menor DMO. Otros estudios demostraron asociación positiva entre la presencia del alelo 192 pb, en forma hetero u homocigota, y mayor DMO o menor pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas caucásicas.^{36,38} Además, la ausencia del alelo wild type ha sido asociada a mayor riesgo de fracturas no vertebrales osteoporóticas en mujeres adultas. Sin embargo, en el mismo trabajo no se encontró asociación entre el polimorfismo del gen del IGF-I y la DMO en hombres adultos mayores, aunque sí se demostró asociación entre la presencia del alelo 192 pb y una mejor estructura ósea tanto en hombres como en mujeres adultas.³⁹ Las diferencias observadas en los resultados obtenidos

entre hombres y mujeres adultas, puede deberse al efecto de la falta de estrógenos presente en mujeres postmenopáusicas.

Conclusiones

La mayoría de los estudios indican que el polimorfismo Bsm I del gen del VDR tendría una modesta o nula influencia sobre la DMO de los pacientes osteoporóticos. Aparentemente, en algunas poblaciones habría más asociación entre dicho polimorfismo y el riesgo de fractura osteoporótica que con la DMO.¹⁴ Otros estudios muestran asociaciones de la DMO o el riesgo de fractura con genotipos de COLIA1, IGF-I, ER, pero los resultados no han sido confirmados en distintas poblaciones estudiadas. Además, pocos trabajos muestran interacciones de las variantes alélicas de los genes candidatos con factores ambientales, tales como la ingesta de calcio u otros factores nutricionales, el tiempo de exposición solar, la latitud en la que vive el paciente, la actividad física, etc.

Las implicancias del conocimiento de las bases genéticas de la osteoporosis son de enorme importancia para la prevención, diagnóstico y pronóstico de la patología. Más aún, recientes estudios han demostrado que los genotipos del VDR (sitio polimórfico Bsm I) influyen la eficacia de la terapia anti-resortiva en pacientes osteoporóticos.⁴⁰ Es posible entonces que, en un futuro no muy lejano, se pueda seleccionar el tratamiento anti-osteoporótico óptimo para cada paciente sobre la base de una evaluación genética completa.

La corrección de ciertos factores de confusión en los estudios de meta-análisis también puede ayudar a obtener conclusiones más claras y generales. No obstante, la significación funcional de estos polimorfismos es una de las áreas que debe explorarse para comprender los mecanismos moleculares que subyacen en las asociaciones entre las variantes génicas y los fenotipos óseos.

Agradecimientos: Parte de los resultados mencionados aquí obtenidos por los autores han sido financiados con subsidios de SECYT (UNC), FONCYT- CONICOR (PICTO 98-0503191) y FONCYT- PICTO (99-0505278) (Dra. N. Tolosa de Talamoni). Las Dras. Nori Tolosa de Talamoni y Gabriela Picotto son Investigadoras de Carrera del CONICET.

(Recibido: noviembre de 2006. Aceptado: febrero de 2007)



Referencias

1. Ferrari S, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 145-67.
2. Cummings S, Nevitt M, Browner W et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
3. Ralston S. Genetic determinants of susceptibility to osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 286-90.
4. Uitterlinden A. Genetics and genomics of osteoporosis. The European Calcified Tissue Society, 2001. Disponible en: www.ectsoc.org/reviews/005_uitt.htm
5. Tolosa de Talamoni N. Osteoporosis y polimorfismos del gen del receptor de vitamina D. *Endocrinol Nutr* 2007; 54: 96-101.
6. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi M. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 81: 1-24.
7. Hustmyer F, Liu G, Johnston C, Christian J, Peacock M. Polymorphism at an Sp1 binding site of COL1A1 and bone mineral density in premenopausal female twins and elderly fracture patients. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 346-50.
8. Rosen C, Kurland E, Vereault D et al. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: Implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2286-90.
9. Morrison N, Qi J, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-7.
10. Morrison N, Qi J, Tokita A et al. Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor alleles (correction). *Nature* 1997; 387: 106.
11. Cooper G, Umbach D. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1841-49.
12. Gong G, Stern H, Cheng S et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 55-64.
13. Thakkestian A, D' Este C, Eximan J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 419-28.
14. Garnero P, Muñoz F, Borel O, Sorney-Rendu E, Delmas P. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4829-35.
15. Uitterlinden A, Ralston S, Brandi M et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006; 145: 302-4.
16. Uitterlinden A, Fang Y, van Meurs J, Pols H, van Leeuwen J. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphism. *Gene* 2004; 338: 143-56.
17. Arai H, Miyamoto K, Yoshida M et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1256-64.
18. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 915-21.
19. Ulla M, Pérez A, Elías V et al. Vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes in pre and perimenopausal women from Argentina. *Medicina (B Aires)*, 2007, en prensa.
20. Pérez A, Ulla M, García B et al. Polimorfismo del gen del receptor de vitamina D y del gen del receptor de estrógenos en mujeres postmenopáusicas sanas y osteoporóticas de la ciudad de Córdoba. *Medicina (B Aires)*; 2001, 61: 720.
21. Ralston S, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes & Dev* 2006; 20: 2492-506.

22. Gennari L, Merlotti D, De Paola V et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 307-20
23. Ioannidis J, Stavrou I, Trikalinos T et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2048-70.
24. Khosla S, Riggs B, Atkinson E et al. Relationship of estrogen receptor genotypes to bone mineral density and rates of bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1808-16.
25. Ioannidis J, Ralston S, Bennet S et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292: 2105-14.
26. Wang C, Tang X, Chen W, Su Y, Zhang C, Chen Y. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 295-305.
27. Silvestri S, Thomsen A, Gozzini A, Bagger Y, Christiansen C, Brandi M. Estrogen receptor alpha y beta polymorphisms: is there an association with bone mineral density, plasma lipids and response to postmenopausal hormone therapy? *Menopause* 2006; 13: 451-61.
28. Pluijm S, Van Essen H, Bravenboer N et al. Collagen type I 1 Sp1 polymorphism, osteoporosis and in vertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:71-77.
29. Grant S, Reid D, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston S. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I 1 gene. *Nat Genet* 1996; 14: 203-5.
30. Liu P-Y, Lu Y, Long J-R et al. Common variants at the PCOL2 and Sp1 binding sites of the COL1A1 gene and their interactive effect influence bone mineral density in caucasians. *J Med Genet* 2004; 41: 752-7.
31. Hubacek J, Weichetova M, Bohuslavova R, Skodova Z, Stepan J, Adámkova V. Genetic polymorphisms of TGF- β , PAI-1 and COL1A-1 and determination of bone mineral density in caucasian females. *Endocr Regul* 2006; 40: 77-81.
32. Ralston S, Uitterlinden A, Brandi M et al. Large-Scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS Med* 2006; 3: 515-23.
33. Lei S, Deng F, Dvornyk V et al. The (GT) $_n$ polymorphism and haplotype of the COL1A2 gene, but not the (AAAG) $_n$ polymorphism of the PTHR1 gene are associated with bone mineral density in Chinese. *Hum Genet* 2005; 116: 200-7.
34. Suriniemi M, Mahonen A, Kovanen V, Alen M, Cheng S. Relation of PvuII site polymorphism in the COL1A2 gene to the risk of fractures in prepubertal Finnish girls. *Physiol Genomics* 2003; 14: 217-24.
35. Takacs I, Koller D, Peacock M et al. Sibling pair linkage and association studies between bone mineral density and insulin-like growth factor I gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4467-71.
36. Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat J, Vaessen N et al. Association between an insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism and bone mineral density in the elderly: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3878-84.
37. Jiang D, Shen H, Li MX, et al. No major effect of the insulin-like growth factor I gene on bone mineral density in premenopausal Chinese women. *Bone* 2005; 36: 694-9.
38. Lakatos P, Bajnok E, Tornai I et al. Insulin-like growth factor I gene microsatellite repeat, collagen type alpha1 gene Sp1 polymorphism, and bone disease in primary biliary cirrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 753-9.
39. Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat J, Beck T et al. The influence of an insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism on hip bone geometry and the risk of non vertebral fracture in the elderly: The Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1280-90
40. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, Falbo A et al. Bsm I vitamina D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 943-52.



TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS: NOVEDADES*

LUISA PLANTALECH**

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Resumen

La incidencia de osteoporosis, enfermedad prevalente en mujeres menopáusicas, continúa creciendo con el progresivo envejecimiento de las poblaciones. El 30-40% de las mujeres y el 10-13% de varones que viven más de 50 años sufrirá una fractura por fragilidad ósea. Este problema de salud pública requiere de políticas preventivas y tratamientos racionales.

La osteoporosis es el resultado final de la pérdida de masa ósea por distintas vías fisiopatológicas. Por ende no existe un único tratamiento. Se comprueba osteoporosis por aumento del remodelado óseo con franco incremento de la resorción (deprivación aguda de estrógenos), otras de baja actividad por inhibición de la formación y resorción ósea (corticoides a largo plazo) y estadios biológicos con pobre actividad osteoblástica y alta actividad osteoclástica (osteoporosis de los ancianos). En la actualidad hay varias opciones terapéuticas según el grado de construcción y destrucción ósea. Los importantes avances terapéuticos de la última década y de comienzos de la actual aportan nuevas alternativas al tratamiento de la osteoporosis; también se reevalúan los tratamientos clásicos como la estrogénoterapia, la utilidad del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas.

El objetivo de este trabajo es actualizar la información sobre distintos tratamientos.

Siguiendo los postulados de Riggs y Parfitt¹ consideramos la siguiente clasificación farmacológica:

Drogas anti-catabólicas o anti-resortivas

Las más conocidas y de mayor utilidad en la práctica clínica, son drogas destinadas a frenar en forma directa o indirecta la actividad resortiva de los osteoclastos. Estos fármacos disminuyen la remodelación, lo que determina un incremento de la resistencia del tejido óseo, e inhiben la activación de las unidades metabólicas óseas (UMO). Preservan la microarquitectura (disminuyen la porosidad del

hueso cortical y el daño del hueso trabecular) e incrementan la masa ósea mediante el relleno de las cavidades y la mineralización primaria y secundaria de las mismas. Inducen un balance positivo en la UMO, donde se incrementa la formación ósea. Se describen:

- Bifosfonatos
- Calcitonina
- Estrógenos
- Raloxifeno
- Calcio y Vitamina D

Anabólicas u osteoformadoras

Drogas de antiguo uso en la práctica médica (flúor, nandrolona) con resultados discutibles en relación a la disminución de la incidencia de fracturas. Recientemente se han incorporado nuevos fármacos de potente acción anabólica aprobados por organismos regulatorios nacionales e internacionales para el tratamiento de la osteoporosis. Estas terapéuticas promueven el desarrollo de la progenie osteoblástica y por ello la formación de hueso "nuevo". Incrementan la resistencia ósea mediante el aumento del tejido (incremento de activación de las UMO, asociado a un balance positivo en la misma), la formación supera a la resorción. Algunas de ellas (teriparatida) favorecen la modelación ósea convirtiendo las *lining cells* en osteoblastos e incrementando el espesor del periostio. La resistencia ósea se logra con la ganancia de masa ósea.¹ Incluyen:

- Teriparatida
- PTH₁₋₃₄
- PTH₁₋₈₄
- Ranelato de estroncio?

DROGAS ANTICATABÓLICAS-ANTIRRESORTIVAS

BIFOSFONATOS

Son las drogas más utilizadas en osteoporosis, consideradas de primera línea por autoridades internacionales, recomendadas como tal en el Consenso SAO-AAOMM de 2004.²

La escuela argentina fue pionera en el tratamiento

* Parte de este artículo fue publicado en la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires 2006; 26(2):40-54.

Se reproduce con autorización del editor.

** Correo electrónico: luisaplantalech@fibertel.com.ar

de la osteoporosis con esta familia de drogas. Esta terapéutica tiene un efecto "anti-fractura" demostrado en importantes estudios controlados.

Los bifosfonatos (BF) son homólogos sintéticos del pirofosfato y potentes inhibidores de la resorción ósea. En primera instancia se adhieren a la fase mineral del hueso maduro; al ser éste removido por los osteoclastos se incorporan a los mismos y por distintos mecanismos moleculares: formando análogos tóxicos de ATP (BF no nitrogenados) o alterando la vía del mevalonato (BF nitrogenados) promueven la muerte prematura y/o la apoptosis de los mismos, e inhiben la osteoclastogénesis.^{3,4} El primer bifosfonato sintetizado para uso clínico fue el etidronato cuya molécula es muy similar al pirofosfato y es considerado el patrón de referencia para comparar las potencias de BF de generaciones posteriores.

Los distintos tipos de BF se pueden clasificar según su permanencia en el tejido óseo, que depende de la afinidad a la hidroxiapatita en aquéllos de acción rápida o de acción prolongada en el hueso. Pertenecen a la primera categoría el pamidronato, el risedronato y el ibandronato; a la segunda, el alendronato y el zoledronato.

Tabla 1
Potencia de los bifosfonatos según etidronato y grado de afinidad a la hidroxiapatita.

Bifosfonato	Potencia	Afinidad a la hidroxiapatita
Etidronato	1	1,19
Alendronato	100 < 1.000	2,94
Risedronato	1000 < 10.000	2,19
Ibandronato	1000 < 10.000	2,36
Zoledronato	> 10.000	3,47

La experiencia clínica con BF la inicia en nuestro país el Dr. Fromm al indicar pamidronato oral a pacientes con osteoporosis establecida demostrando en 35 pacientes el franco incremento de la DMO lumbar (~ 6%), del trocánter (~5,3%) y en menor grado del cuello femoral (~2%) a los 18 meses de tratamiento. Su trabajo fue una de las primeras comunicaciones del tratamiento de la osteoporosis con BF de segunda generación. Posteriores evaluaciones con drogas más potentes arribaron a similares resultados densitométricos.⁵

Con el advenimiento del alendronato, el tratamiento de la osteoporosis con BF se difunde y tiene aplicación universal. Los estudios realizados comprobaron incremento de la DMO lumbar, femoral y dis-

minución de los marcadores de resorción ósea. Por primera vez se evaluó el efecto anti-fractura de la droga estudiada. Varias investigaciones realizadas en todo el mundo mostraron su eficacia disminuyendo la incidencia de fracturas vertebrales tanto en mujeres con fracturas previas (pacientes graves) como en aquéllas sin fractura (con baja DMO), en varones y pacientes con osteoporosis por corticoides. Es muy conocido el estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) donde se evaluó la eficacia del tratamiento con alendronato en 2.027 mujeres con antecedentes de fracturas vertebrales. Se comprobó disminución de la incidencia de fracturas vertebrales del 47%, de fracturas no vertebrales y de cadera del 48% y 51% respectivamente, comparado con placebo. Estas evaluaciones se realizaron con 10 mg diarios de alendronato y se convalidaron con 70 mg semanales. La opción terapéutica fue exitosa pues permitió una mayor adherencia al tratamiento.⁶⁻⁸

El risedronato es otro BF aprobado por organismos reguladores para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y metacorticoidea. Es un BF nitrogenado, con una potencia 1.000-10.000 veces superior al etidronato, que promueve el incremento de la masa ósea lumbar y femoral según lo establece la DMO; reduce los marcadores de remodelación en 40-60% de los valores basales. Se comprobó disminución de la incidencia de fracturas vertebrales con el tratamiento de risedronato 5 mg/día en 40-50% en relación a placebo y 39% de reducción de fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con fracturas prevalentes.⁹⁻¹² A diferencia del alendronato su vida media en el hueso es menor y se la recomienda cuando se quiere actuar por períodos breves. Por su poca carga de fosfatos en la fórmula química, no tiene tantas complicaciones gastrointestinales, se la indica en aquellos pacientes con trastornos leves del aparato digestivo superior. Como el alendronato, el risedronato de 35 mg (formulación semanal) se ha equiparado a la toma de 5 mg diarios.

Recientemente se ha aprobado el ibandronato oral de toma única mensual para osteoporosis menopáusica; un nuevo bifosfonato que como los anteriores incrementa la DMO lumbar y femoral, reduce los marcadores óseos de resorción y formación de similar manera. En el estudio BONE se demostró su eficacia anti-fractura en dosis diarias (2,5 mg) e intermitentes (20 mg) por un período de tres años. La reducción de fracturas vertebrales fue de 62% y 50% respectivamente para las formas de administración mencionadas.¹³ En una sub-población de mujeres con DMO de cuello femoral muy descendida, se verificó reducción de la incidencia de fracturas no vertebrales del 69%. El estudio



MOBILE constató la no inferioridad de ganancia de DMO con tomas mensuales de 100-150 mg de ibandronato comparadas con la toma diaria de 2,5 mg. Se ha comprobado que la toma mensual de ibandronato mejora la DMO en valores superiores a la toma diaria.¹⁴ La toma mensual posibilita una mayor adherencia a estos tratamientos crónicos.

Bifosfonatos intravenosos

En nuestro medio se indica pamidronato, ibandronato y zoledronato en forma intravenosa con el objetivo de tratar la osteoporosis primaria de la mujer y de varón. Es una segunda opción ante la intolerancia digestiva de los BF orales o su mala absorción. Tienen indicación precisa en fracturas vertebrales pues por su efecto anti-edema mejoran rápidamente el dolor.

El efecto anti-fractura del pamidronato i.v. no ha sido comprobado; sin embargo, la ganancia en la DMO y la disminución de la remodelación ósea han sido establecidas en trabajos controlados.¹⁵ Se homologa a otros BF. Su uso en la práctica clínica es común en nuestro país y en otros. Se prescribirá pamidronato en dosis de 30-60 mg a pasar en soluciones isotónicas de dextrosa o cloruro de sodio, 500 ml en un período de 2-3 h, cada tres meses, en pacientes con osteoporosis.

El uso de ibandronato 3 mg i.v. cada 3 meses, comparado con 2,5 mg/día de ibandronato oral, demostró similar reducción de los marcadores de remodelación y de ganancia en la DMO lumbar y femoral. Por extensión se supone similar efecto anti-fractura. Ha sido aprobado recientemente para su uso en osteoporosis a las dosis y períodos señalados. Se lo debe indicar diluido en 100 ml de dextrosa o solución fisiológica a pasar en 15-40 minutos.¹⁶

El zoledronato es el más potente BF de aplicación clínica (10.000 veces superior al etidronato); tiene una importante adherencia a la hidroxapatita lo que le confiere persistencia prolongada en el hueso. Aprobado para uso en hipercalcemias, metástasis óseas tumorales y enfermedad de Paget. Su aplicación en osteoporosis demostró incremento de la DMO y disminución de los marcadores de remodelación ósea.¹⁷ La eficacia anti-fractura de 5 mg de zoledronato en una sola inyección anual ha sido demostrada. Se estima que la droga reduce el riesgo relativo de padecer fracturas vertebrales y de cadera en un 70% y 40% respectivamente.¹⁸ En muchos centros de osteología se utiliza esta droga por su potencia y practicidad en pacientes sin respuestas a otras terapéuticas.

¿Cuánto tiempo se deben usar los bifosfonatos?

En dos estudios de extensión del tratamiento con

alendronato a 10 años, controlados con 5 años de placebo, se comprobó la ganancia de DMO y supresión de la remodelación ósea con el tiempo.¹⁹ Se verificó igual porcentaje de disminución de fracturas vertebrales con sintomatología clínica a los 10 años de tratamiento, comparado con la incidencia en estudios de tres años de duración. Sin embargo en la experiencia del grupo de Black y col. se comprobó igual incidencia de fracturas vertebrales morfométricas y no vertebrales que en el grupo placebo.²⁰

Se sugiere un “período de descanso” de BF a partir de los 5 años de tratamiento continuo. El objetivo es prevenir huesos “congelados” o adinámicos.

Complicaciones

Cuando se administra un BF por vía oral, los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (esofagitis, gastritis, úlceras en el tracto digestivo superior). Se aconseja evitar permanecer en decúbito dorsal luego de la ingesta, e ingerir abundante cantidad de agua (200 ml) con la toma del comprimido. Las formulaciones líquidas son de utilidad (alendronato en solución) en pacientes con intolerancia digestiva.⁴

Con la administración i.v. está descrito el síndrome de fase aguda tipo “gripal” en un 10-30% de los pacientes tratados. Se caracteriza por fiebre, mialgias y linfopenia. La administración en forma rápida puede presentar complicaciones renales (caída del filtrado glomerular y tubulopatías). Se han comunicado uveítis, escleritis, epiescleritis y conjuntivitis en pacientes que recibieron pamidronato i.v.²¹⁻²⁴

Las recientes comunicaciones de osteonecrosis de mandíbula están referidas, en su mayoría, a pacientes oncológicos que reciben altas dosis i.v. de BF potentes. El mecanismo fisiopatológico se adscribe a la hipovascularización y a la inhibición de la actividad biológica ósea que los BF en altas dosis promueven, asociado a infecciones locales, y problemas odontológicos.⁴

Se ha comunicado “hueso congelado” en pacientes con períodos prolongados de BF (alendronato), fracturas de estrés, fracturas de diáfisis femorales por hueso adinámico en población predispuesta (uso crónico de corticoides, diabéticos, tratamiento prolongados con alendronato). Por lo expuesto se aconseja discontinuar el tratamiento en pacientes que presentan fracturas intra tratamiento especialmente con marcadores de remodelación ósea muy inhibidos. Se deberá evaluar en estudios prospectivos el efecto anti-fractura a tiempo prolongado de formas continuas vs. intermitentes de tratamientos con BF. En tratamientos con alendronato o eventualmente con zoledronato –BF de acción biológica

prolongada—, se aconsejan períodos de “vacaciones”. Cuánto deben durar y de qué manera suspender está por determinarse.⁴

Tabla 2
Bifosfonatos: Esquemas continuos o intermitentes según drogas.

Continuos	Intermitentes
Pamidronato v.o. (150 mg/día)	Etidronato cíclico
Alendronato v.o. (10 mg/día)	Alendronato v.o. (70 mg/semana)
Risedronato v.o. (5 mg/día)	Risedronato v.o. (35 mg/semana)
Ibandronato v.o. (2,5 mg/día)	Ibandronato v.o. (150 mg/mes)
	Pamidronato i.v. (30-90 mg/trimestre)
	Ibandronato i.v. (3 mg/trimestre)
	Zoledronato i.v. (4-5 mg/año)

Los BF son un arma útil, de costo relativamente bajo, que preservan la masa ósea al reducir la resorción, evitando la destrucción de las trabéculas y de esa forma conservando la microarquitectura ósea. Incrementan la formación ósea en la unidad de remodelación previamente activada y su mineralización posterior. En nuestro medio, son los tratamientos más difundidos.

El Consenso SAO-AAOMM 2004 considera:² “Los bifosfonatos, especialmente alendronato y risedronato, son la primera línea en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica, especialmente si tienen fracturas preexistentes (...) Son de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides y la osteoporosis del varón”.

CALCITONINA

La calcitonina, hormona natural sintetizada por las células C de la tiroides, tiene beneficios farmacológicos de relevancia. Esta droga induce hipocalcemia en altas dosis por la directa inhibición de los osteoclastos. La administración puede realizarse por vía inyectable o nasal.

El incremento de la DMO lumbar es el 2% según las series, sin cambios en el hueso cortical. Su efecto anti-fractura evaluado en el estudio PROOF

demostró una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales del 36% a la dosis de 200 UI/día por vía nasal. En un análisis posterior se demostró disminución del 50% de la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 75 años. El estudio no fue diseñado para evaluar el efecto preventivo de fracturas no vertebrales; sin embargo, al considerar en forma conjunta los grupos de pacientes tratadas con 100 y 200 UI/día se comprobó reducción del 69% de la incidencia de fracturas de cadera.^{25, 26}

Es de destacar el efecto analgésico de la calcitonina que se debe a la liberación de endorfinas, especialmente en la formulación nasal. Se recomienda su uso en pacientes con fracturas vertebrales agudas. En estudios controlados se ha constatado disminución de los días de inmovilización y de la toma de los analgésicos.

De acuerdo con el Consenso AAOMM-SAO 2004 “...se recomienda considerar a la calcitonina nasal como tratamiento de segunda línea en la osteoporosis postmenopáusica. La calcitonina nasal no puede ser recomendada aunque sí puede ser considerada en el tratamiento de la osteoporosis del varón y de la mujer premenopáusica, así como en la osteoporosis por corticoides...”²

ESTRÓGENOS

En 1947 Albright señaló la importancia de la carencia de los estrógenos en la osteoporosis involutiva de la mujer. Trabajos realizados en las décadas de 1970, 80 y 90 han evidenciado que los estrógenos disminuyen las fracturas vertebrales y de cadera y otras no vertebrales. Se verificó que las mujeres sustituidas conservaban la talla a diferencia de las no tratadas. Estudios poblacionales dan cuenta que la estrogenoterapia mantiene la masa ósea a través de los años y previene las fracturas de cadera.²⁷⁻²⁹

El estudio WHI (Intervención en Salud de la Mujer, sigla en inglés) en el que se evaluaron aproximadamente 16.000 mujeres, verificó que la disminución del riesgo de padecer fracturas vertebrales y de cadera es 34% aproximadamente. En esa investigación se comprobó un incremento de complicaciones no deseables como trombosis de venas profundas, embolia de pulmón, accidentes cerebro-vasculares, infarto de miocardio y cáncer de mama. Estos efectos adversos han desalentado el uso de esta importante terapéutica en la prevención de fracturas óseas. Se destaca que los estrógenos evaluados fueron los conjugados equinos.^{30, 31}

Habida cuenta de tan importantes evidencias se han iniciado estudios usando muy bajas dosis de estrógeno, con resultados promisorios. En estas investigaciones con distintos tipos de formulaciones



farmacológicas (17- β estradiol, o estrógenos equinos conjugados) se señala la reducción de la alta remodelación ósea e incremento de la DMO. Estas intervenciones son alentadoras, y ponen énfasis en la reducción de la remodelación ósea especialmente en las mujeres ancianas.^{32, 33}

Ante estas importantes evidencias surgen restricciones del uso masivo de los estrógenos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. El consenso SAO-AAOMM 2004 sugiere el uso de estrogenoterapia como primera línea de tratamiento en las mujeres con síntomas climatéricos, atrofia genitourinaria, menopausia precoz o temprana espontánea o quirúrgica, e intolerancia a los bifosfonatos.²

RALOXIFENO

Es una droga especialmente diseñada para actuar sobre el receptor de estrógeno y modularlo en forma selectiva evitando las complicaciones más temidas de los estrógenos: el cáncer de mama y de endometrio. Ensayos controlados (estudio MORE) han demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales (reduce el riesgo en un 30% en pacientes con fracturas vertebrales previas y en un 55% en pacientes sin éstas) pero el raloxifeno no ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas de cadera. El incremento de la DMO, de poca importancia, no se correlaciona con el efecto anti-fractura. Se comprobó la inhibición de los marcadores de resorción.²

CALCIO Y VITAMINA D

El buen aporte de calcio y vitamina D es de importancia en la salud ósea. La deficiencia de estos elementos favorece la resorción mediada por el hiperparatiroidismo secundario que desencadena. El aporte dietario de calcio mayor a 1.000 mg/día inhibe esta actividad en adultos mayores en un 10-20%, es dosis-dependiente e incrementa la DMO.³⁴ Con la edad, la absorción intestinal de calcio disminuye y esto se adscribe a la pérdida de receptores de vitamina D o a la resistencia de acción de éstos al calcitriol.

La hipovitaminosis D en ancianos constituye un problema mundial de salud pública. Se ha asociado a la pérdida ósea y las fracturas. La consecuencia de la deficiencia de vitamina D genera malabsorción de calcio, insuficiente formación de calcitriol, favoreciendo el hiperparatiroidismo secundario y el alto remodelado óseo. La hipovitaminosis D también contribuye a la debilidad muscular y en consecuencia a las caídas.³⁵⁻³⁷

Se recomienda en poblaciones con consumo importante de proteínas y sal una ingesta de calcio de 1.200 mg diarios (adultos mayores de 51 años).³⁸

Un comité de expertos consideró en 2004 que los niveles séricos óptimos de 25-hidroxivitamina D para la prevención de fracturas óseas son superiores a 30 ng/ml. Para lograrlo se debe aportar una dosis diaria de 800-1.000 UI de colecalciferol.³⁹ Las dosis óptimas de vitamina D fueron establecidas para la vitamina D₃ o colecalciferol (vitamina D procedente de los animales). El ergocalciferol o vitamina D₂ (de origen vegetal), muy difundido en nuestro medio, es 3 veces menos potente que el colecalciferol. Por ello, la dosis recomendada de vitamina D₂ es de 2.400 UI/día.⁴⁰

Estudios epidemiológicos realizados en nuestro país muestran que la población de Buenos Aires mayor de 65 años consume alrededor de 500-600 mg/día de calcio. En todo el país el rango promedio fue de 477-589 mg/día dependiendo de las distintas regiones analizadas, aportes claramente insuficientes.^{41, 42} En Argentina se realizaron varios trabajos que muestran importante deficiencia de vitamina D en ancianos institucionalizados y ambulatorios de Buenos Aires y de todo el país. Las clases sociales más pobres presentan los valores más bajos. Los mayores institucionalizados constituyen la población de más alto riesgo de hipovitaminosis D.⁴¹⁻⁴³

Dos importantes estudios poblacionales demuestran que calcio y colecalciferol no previenen las fracturas por osteoporosis: el estudio británico RECORD 44 y el subanálisis del estudio WHI 45 realizado en EUA. Estos estudios se contradicen con otros previos. Sin embargo en el estudio RECORD se comprueba que solamente el 54,5% de la población estudiada mantiene la adherencia al tratamiento a los 24 meses a pesar de una dosis adecuada de calcio (1.000 mg) y colecalciferol (800 UI/día). En una pequeña muestra de este trabajo, se observa que los niveles alcanzados de 25-hidroxivitamina D son inferiores a 30 ng/ml (24,8 ng/ml), considerados insuficientes para la prevención de fracturas, y que dan cuenta de la pobre adherencia al tratamiento.

En el trabajo de Jackson y col.⁴⁵ arriban a similares conclusiones. La intervención fue con 1.000 mg de calcio elemento y 400 UI/día de vitamina D₃. Por lo antes expuesto, la dosis de colecalciferol fue insuficiente. El diseño del trabajo se originó con mucha antelación a los dictados del comité de expertos. Al analizar con minuciosidad la subpoblación de mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 24 ng/ml, se observó que este grupo presentó una disminución de la incidencia de fracturas de cadera de 39% (OR 0,61). Por otra parte, una subpoblación con adecuada adherencia también presentó menor incidencia de estas fracturas.

Desalentar el uso de vitamina D y calcio como pre-

vención de fracturas por osteoporosis es desatinado, puesto que en los trabajos mencionados no se contempló la adherencia a los tratamientos ni las dosis fueron las adecuadas.

DROGAS ANABÓLICAS

Teriparatida y PTH₁₋₈₄

El uso de PTH₁₋₃₄ (teriparatida), ofrece ventajas respecto a las drogas tradicionales. Es la única droga anabólica aprobada por organismos regulatorios nacionales (ANMAT) e internacionales (FDA). La PTH forma nuevo hueso, activa las unidades remodelatorias con un neto balance positivo de la formación sobre la resorción ósea.¹

Se conocen tres tipos de PTH producidas por distintas compañías farmacéuticas:

- 1- Teriparatida, fragmento 1-34 de PTH humana de origen recombinante.
- 2- PTH₁₋₃₄ humana producida por síntesis bioquímica.
- 3- PTH₁₋₈₄, intacta, recombinante, humana.

Neer y col. publicaron en 2001 los resultados de un estudio multicéntrico internacional evaluando 1.634 mujeres menopáusicas tratadas con teriparatida. Se comprobó un incremento de la DMO lumbar del 9,7% y del cuello femoral ~ 3%, idem en el fémur total, con dosis de 20 mcg/día. La disminución de la incidencia de fracturas vertebrales fue del 65% y de las fracturas no vertebrales del 40%. Las complicaciones observadas fueron hipercalcemia transitoria, calambres en miembros inferiores, artralgias, letargia, cansancio, mialgia, inflamación en el sitio de punción, cefaleas y náuseas. Las mismas fueron dosis dependientes. No se comprobó en este estudio que la PTH indujera neoplasias malignas óseas o extraóseas en mayor proporción que en el grupo placebo durante los 18 meses de investigación.⁴⁶

Similares observaciones se relatan en el estudio multicéntrico de PTH₁₋₈₄, pero a diferencia de la PTH₁₋₃₄ recombinante humana, no se objetiva ganancia de la DMO en hueso cortical (evaluados con la DMO del cuello femoral y del cuerpo entero). Esta droga está en consideración por parte de la FDA.⁴⁷

¿Qué población se beneficia con este tratamiento?
La población con osteoporosis grave que presenta fracturas y/o DMO en rango de osteoporosis con T-scores inferiores a -3,0 sin fractura.

No se indicará en pacientes con antecedentes de cáncer de mama u otras neoplasias malignas en remisión (la acción biológica de la PTH está mediada por IGF-1, y ciertos cánceres expresan el receptor compartido de PTH/PTH-RP), enfermedad de

Paget, hueso irradiado, incremento inexplicado de la fosfatasa alcalina ósea, en niños (epífisis abiertas), hiperparatiroidismo primario o secundario e hipercalcemias de otras causas.

¿Tiempo de tratamiento? Los estudios realizados se efectuaron a 18 y 24 meses.⁴⁸

En nuestro país desde hace aproximadamente dos décadas se viene utilizando el tratamiento con BF para osteoporosis. Por otra parte los altos costos de la teriparatida (única PTH aprobada y difundida en nuestro país) reducen la indicación de esta terapéutica. Es por ello que aquellos pacientes con fracasos terapéuticos (léase fracturas intra-tratamiento, disminución o estabilidad de la DMO en rango de franca osteoporosis) con alendronato u otros BF son candidatos naturales para el tratamiento anabólico con PTH. Los estudios internacionales sobre el beneficio de alendronato + PTH (teriparatida, PTH₁₋₃₄, o PTH₁₋₈₄), asociados o secuenciales, son contradictorios. Se requieren más evidencias sobre el uso combinado o secuencial de la PTH con los BF. Hasta el presente podemos decir que el uso asociado de alendronato con PTH continua o secuencial incrementa la masa ósea en forma no tan importante como con PTH solamente, y esto se adscribe al bloqueo parcial de la resorción ósea que inicia el camino de la formación ósea. Por otra parte la importante ganancia de masa ósea con PTH se debe mantener en el tiempo con BF. Hasta que las evidencias sean mayores, pacientes pretratados con alendronato que requieren esta terapia, deberían realizar un "descanso" de 6 meses antes de iniciar el tratamiento con este anabólico.

RANELATO DE ESTRONCIO

Este fármaco aún no puede ser bien clasificado. Autores de relevancia como Riggs y Parfitt insisten en clasificarla como droga anticatabólica con efecto osteoformador adicional.¹ Para otros la droga puede clasificarse como osteoformadora.⁴⁹ Según las investigaciones que a continuación se detallan el ranelato de estroncio inhibe la resorción e incrementa la formación ósea.^{50, 51}

Estudios pre-clínicos

1- En cultivos de osteoblastos y osteoclastos de calota de rata y ratón el ranelato de estroncio promueve incremento de la progenie osteoblástica, la actividad de los osteoblastos y la síntesis de colágeno. El ranelato de estroncio activa la formación ósea. Por otra parte se ha constatado inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su actividad; promueve la apoptosis de los mismos, e inhibe el reclutamiento de los pre-osteoclastos.

2- En modelos animales de osteoporosis se comprueba que el ranelato de estroncio disminuye la



resorción ósea y mantiene la formación en ratas con hipostrogenismo o inmovilizadas.

3- No se han comprobado defectos en la mineralización, ni in vitro ni in vivo.

4- El desacoplamiento entre formación y resorción ósea resulta en ganancia ósea, mejora la geometría y microarquitectura de los huesos con aumento de las propiedades biomecánicas.

Estudios clínicos

Se han realizado ensayos controlados, destinados a evaluar el efecto anti-fractura tanto vertebral como no vertebral (especialmente dirigido a la fractura de cadera). Se comprobó incremento de la DMO en todos los sitios analizados: lumbar (14,1%), cuello femoral (8,3%), fémur proximal total (9,8%). Ajustado por concentración de estroncio en el hueso la ganancia neta de la DMO lumbar fue del 8,3%. Se verificó incremento de la fosfatasa alcalina ósea y sostenida disminución del C-telopéptido (marcador de resorción). No se comprobó osteomalacia en biopsias óseas con análisis histomorfométrico.⁵²

El efecto anti-fractura vertebral observado en la población con osteoporosis y fractura vertebral previa, se caracterizó por una reducción del riesgo del 41% a los tres años. En la población sin historia de fracturas fue de 45% a los tres años. En cuanto al efecto anti-fractura no vertebral se comprobó una reducción del riesgo global del 16%. Se relatan como efectos adversos: diarrea, náuseas, cefalea, dermatitis y eczema en bajas proporciones.^{53, 54}

Esta droga promisoría deberá considerarse como opción; se deja constancia que en nuestro país aún no se cuenta con experiencia clínica. La droga ha sido aprobada por el ANMAT.

Por todo lo expuesto se puede avizorar que ninguna droga cumple el 100% de los requisitos para el tratamiento de osteoporosis. Todas ellas reducen la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (tabla 3) en distinto grado; sin embargo pocas tienen una importante disminución en las no vertebrales. Cuando se analiza en la población más añosa, se comprueba importante efecto anti-fracturas no vertebrales en la mayoría de los estudios.

Tabla 3

Disminución de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales según los distintos estudios controlados, aleatorios, a doble ciego de drogas para el tratamiento de la osteoporosis.

Droga	Fx Vertebrales	Fx No Vertebrales	Fx de Cadera
Alendronato	47%	48%	51%
Risedronato	40-50%	39%	30-40%
Ibandronato	50%	s /cambios y 69%*	-
Estrógenos	34%	-	34%
Raloxifeno	30-55%**	s/ cambios	-
Calcitonina	36-9%***	-	68%§
Teriparatida	65%	54%	-
Estroncio	45%	16%	36%§§

* Ibandronato: Porcentaje estimado del sub-análisis de pacientes con DMO con T-score inferior a -3.

** Raloxifeno: Porcentaje de 55% en mujeres sin fracturas vertebrales previas.

*** Calcitonina: Porcentaje de 59% corresponde a la sub-población de mujeres mayores de 75 años.

§ Calcitonina: El estudio no fue diseñado para evaluar Fx de cadera. El porcentaje surge del pool de los grupos de 100 y 200 UI diarias.

§§ Estroncio: El porcentaje se estableció en la sub-población de mujeres mayores de 74 años.

Teniendo en cuenta la experiencia internacional, los efectos anti fractura y el consenso SAO-AAOMM, podemos jerarquizar los tratamientos según se observa en la tabla 4.

Tabla 4

Clasificación de las drogas según su eficacia e indicaciones.

Droga	Jerarquía	Indicaciones
Alendronato	Primera línea	Osteoporosis
Risedronato	Primera línea	Osteoporosis
Ibandronato	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Teriparatida	Primera línea	Osteoporosis
Ranelatao de estroncio	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Calcitonina	Segunda línea	Osteoporosis vertebral
Estrógenos	Segunda línea	Osteoporosis + síntomas climatéricos floridos
Raloxifeno	Segunda línea	Osteoporosis vertebral

Conclusión

Disponemos de múltiples recursos para tratar la osteoporosis. Distintos caminos fisiopatológicos promueven la disminución de la masa ósea y en consecuencia es de importancia seleccionar la terapéutica adecuada según el grado de la pérdida ósea y su mecanismo.

La osteoporosis primaria grave obliga a un tratamiento de primera línea; seleccionaremos BF como primera elección. Si nuestro paciente dispone de recursos o el cuadro es preocupante, con fracturas a repetición y fracaso de otros tratamientos, se aconseja teriparatida (especialmente en aquellos casos con remodelado óseo inhibido). La selección de estrógenos queda limitada a mujeres con importantes síntomas debido al climaterio asociado a osteoporosis o aquéllas con menopausia precoz o quirúrgica. La propuesta de ranelato de estroncio debe considerarse ante el fracaso de otros tratamientos o como terapéutica inicial en pacientes con osteoporosis vertebral. Aún no hay experiencia en Argentina.

Se propondrán BF i.v. como segunda línea de tratamiento (intolerancia a las BF orales) y en pacientes con fracturas vertebrales clínicas por su beneficio en la mejoría del dolor. Iguales indicaciones para calcitonina, que es de suma utilidad en fracturas vertebrales agudas. El raloxifeno es otra opción de importancia en pacientes con osteoporosis vertebral sin antecedentes de fracturas previas.

Todo paciente en tratamiento por osteoporosis deberá recibir un adecuado aporte de calcio como suplemento alimentario o farmacológico, y de vitamina D mediante una adecuada exposición al sol, fármacos y dieta con alimentos fortificados. El uso exclusivo de calcio y vitamina D se reserva para pacientes con osteopenia y aquéllos que presentan una baja ingesta de calcio e hipovitaminosis D (muy frecuente en nuestro país).

(Recibido: diciembre de 2006. Aceptado: enero de 2007)

Referencias

1. Riggs BL, Parfitt MA. Drugs used to treat Osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 30: 117-84.
2. Consenso SAO-AAOMM 2004. *Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral* [http://: www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar).
3. Russell RG. Ibandronate: pharmacology and preclinical studies. *Bone* 2006; 38(4 Suppl 1): S7-12.
4. Black D, Cliff R. Biphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. En: *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th. ed. (Murray J. Favus and associated editors). American Society for Bone and Mineral Research; Washington, DC, 2006. Cap. 50.
5. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involuntional osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1: 129-33.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
7. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
8. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
10. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
11. McClung MR, Geusen P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
12. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
13. Chesnut III C, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
14. Miller PD, McClung M, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.



15. Peretz A, Body JJ, Dumon JC, et al. Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1996; 25: 69-75.
16. Bolognese M, Reid DM, Langdahl B, et al. Efficacy of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 1 year finding for DIVA. *J Bone Min Res* 2005; 20: S96.
17. Reid IR, Brown JP, Bruckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-61.
18. Black DM, Boonen S, Cauley J, et al. Effects of once-a-year infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. The HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl): S16 (Abstract).
19. *Bone* HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
20. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. A 5-year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: The FIT Longterm Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004; 19: S45.
21. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 326-31.
22. Zojer N, Keck AV, Pechestofer M. Comparative tolerability of drugs therapies for hypercalcemia of malignancy. *Drug Safety* 1999; 21: 389-406.
23. Drezner MK, Ste-Marie LG, Nuti R, et al. Safety and tolerability of intravenous ibandronate injections: DIVA 1-year analysis. *J Bone Min Res* 2005; 20: S396.
24. Cadario B. Alendronate: suspected pancreatitis. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 86-91.
25. Chesnut III C, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
26. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; 305: 556-61.
27. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baud C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; 2: 1151-4.
28. Munk-Jensen N, Nielsen SP, Obel EB, Eriksen PB. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double-blind placebo-controlled study. *BMJ* 1988; 296: 1150-2.
29. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
30. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al., the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
31. Roussouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al., Writing Group for the Women Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
32. Prestwood KM, Kenny AM, Unson C, Kulldorff M. The effect of low dose micronized 17 β -estradiol on bone turnover, sex hormone levels, and side effects in older women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4462-9.
33. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-76.
34. Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal

- women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 73: 533-40.
35. Parfitt MA, Gallagher JC, Heaney RP, et al. Vitamin D and *bone* health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014-31.
36. Mc Kenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl.): S3-6.
37. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 years. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
38. Anonymous. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academic Press; Washington DC, 1997.
39. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
40. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than Vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
41. Plantalech L, Oliveri B, Salerni H, Pozzo MJ, et al. Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Buenos Aires. *Actual Osteol* 2005; 1: 47-54
42. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.
43. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 29-35.
44. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, et al; RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
45. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
46. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and *bone* mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
47. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing *bone* mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212-20.
48. Cosman F. PTH treatment for osteoporosis. En: Primer on the Metabolic *Bone* Disease and Disorders of Mineral Metabolism, 6th. ed. (Murray J. Favus and associated editors), American Society for *Bone* and Mineral Research; Washington DC, 2006. Cap 52.
49. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing *bone* turnover in favour of *bone* formation. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(Suppl 1): S11-5
50. Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing *bone* formation and resorption. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1): S10-4.
51. Ammann P. Strontium ranelate: a physiological approach for an improved *bone* quality. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1): 15-8. (Review).
52. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
53. Adami S. Protelos: nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1): 23-7.
54. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1113-20



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

Inauguramos acá una nueva sección. Invitamos a los lectores a resumir y comentar trabajos recientes de la literatura especializada

Misconceptions V – Activation of osteoclasts is the first step in the bone remodeling cycle.
Parfitt AM. *Bone* 2006; 39: 1170-2.

Ésta es la 5ª nota del Dr. Parfitt (envidiablemente lúcido pese a sus muchos años), última de una serie en la que intenta aclarar lo que considera “errores de concepto” muy difundidos. Recomendando leer los artículos anteriores.¹⁻⁴

Se acepta que el remodelado óseo es un proceso episódico y cíclico. Cada episodio comprende una secuencia de etapas, llamadas quiescencia, activación, resorción, reversión, formación, y nuevamente quiescencia. Estas etapas se refieren al estado de la superficie ósea en un determinado lugar y en un momento determinado. No se discute el significado de los términos, excepto el de “activación”, que permanece confuso. Muchos entienden por tal a la activación de los osteoclastos, y toman este hecho como el paso inicial de todo el proceso. Esto es incorrecto, ya que implica la existencia de osteoclastos inactivos, esperando ser activados. Sin embargo, no existen tales células en el hueso humano adulto. Frost y luego Johnson acuñaron el término “activación” para denominar la creación de una unidad ósea de remodelación (BMU) y el comienzo de un nuevo ciclo de remodelación. Es cierto que durante el desarrollo de un osteoclasto a partir de células precursoras, que deben generar una célula multinucleada especializada en resorber hueso, hay una etapa que puede describirse, con reservas, como activación. (Originalmente, Frost creía que tanto osteoblastos como osteoclastos provenían de una misma célula primitiva. Luego se demostró que ambos tipos celulares provenían de antecesoros diferentes, y que la génesis de precursores de osteoclastos en la médula ósea, aunque esencial, no podía dar la información espacial necesaria para la producción de una nueva BMU).

El conocimiento actual requiere aceptar que toda remodelación comienza en una superficie ósea quiescente cubierta por células de revestimiento (*lining cells*) planas. Lo que se activa no son osteoclastos inactivos, ni siquiera un grupo de células totipotenciales, sino un grupo de células de revestimiento. Éstas se dedican entonces a remover una delgada capa de matriz adyacente y a retraerse, exponiendo el mineral óseo; después siguen las siguientes etapas del ciclo de remodelado.

Cada ciclo de remodelación tiene un objetivo, y el primer paso es el reconocimiento por parte de los osteocitos de que una determinada región del hue-

so debe ser reemplazada. Los osteocitos se comunican por la red de canalículos con las células que cubren la superficie ósea más cercana. Esas células envían una señal a capilares vecinos, de donde sale un brote capilar hacia el sitio de origen de la señal, el que penetra entre las células de revestimiento. En el hueso cortical hay además señales que llaman a células mononucleares precursoras de osteoclastos, que dejan la circulación por diapédesis y se funden en osteoclastos inmaduros sobre la matriz ósea ya expuesta. En el hueso trabecular el proceso es semejante, y se ha demostrado que las células de revestimiento quedan en el sitio, cubriendo el brote capilar a modo de tienda, definiendo un espacio llamado “compartimiento de remodelación ósea”. La nueva BMU continúa hacia su objetivo, generando nuevos ciclos sucesivos de remodelación.

Por lo tanto, la activación de los osteoclastos no es el *primum movens* de un ciclo de remodelación, aunque debe considerarse parte de su ontogenia normal. Debe recordarse que cada osteoclasto puede tener actividad variable: su adherencia a la matriz, la resorción, y la posterior migración hacia otro sitio pueden repetirse varias veces hasta que la célula muere.

Para cumplir con su función específica, los osteoclastos deben esperar varios cambios en la expresión de su dotación génica. Esto subyace en la fusión de células precursoras, la adhesión, la movilidad, la polarización, la formación del ribete en cepillo, la secreción de enzimas y el transporte de iones, necesarios para remover el mineral, digerir el colágeno y transportar los productos de la resorción hacia el líquido extracelular. El orden en que estos genes son activados no está claro todavía, y no necesariamente es el mismo en todas las circunstancias. De ahí que resulte difícil definir la activación de los osteoclastos. En cierto sentido, los osteoclastos se autoactivan, ya que todo lo que necesitan hacer es llegar al destino correcto, y todo lo demás se sigue automáticamente.

Pero como quiera que se interprete el término “activación” de los osteoclastos, no debe olvidarse que lo que inicia un ciclo de remodelación es la activación de las células de revestimiento, la que no puede ocurrir hasta que se ha determinado un nuevo sitio óseo para la remodelación.

ARIEL SÁNCHEZ

Referencias

1. Misconceptions I – Epiphyseal fusion causes cessation of growth. *Bone* 2002; 30: 337-9.
2. Misconceptions II – Turnover is always higher in cancellous than in cortical *bone*. *Bone* 2002; 30: 807-9.
3. Misconceptions III – Calcium leaves the *bone* only by resorption and enters only by formation. *Bone* 2003; 33: 259-63.
4. Misconceptions IV – The hypophosphatemia of primary hyperparathyroidism is the result of renal phosphate wasting. *Bone* 2004; 35: 345-7.